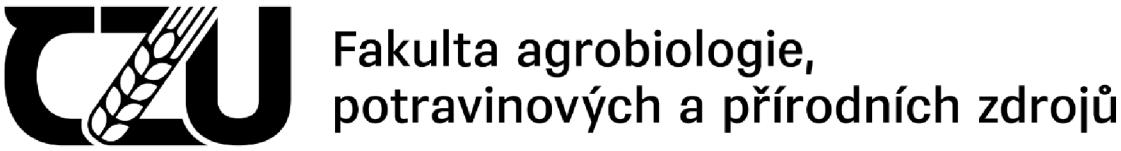
Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



Vliv konzumace monosacharidů na vznik a rozvoj karcinomu

Bakalářská práce

Monika Hanáková

Výživa a potraviny

Ing. Zuzana Hroncová, Ph.D.

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Vliv konzumace monosacharidů na vznik a rozvoj karcinomu" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 15. 4. 2022 _____

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Zuzaně Hroncové, Ph.D. za skvělé vedení mé bakalářské práce a pomoc při její zpracování. Dále bych chtěla poděkovat svému kolegovi Bc. Michalu Plodíkovi za vypůjčení odborné literatury a konzultaci. V neposlední řadě také mé rodině a nebližším přátelům.

Vliv konzumace monosacharidů na vznik a rozvoj karcinomu

Souhrn

Výživa je v dnešní době velmi omílaným a řešeným tématem. Její složení či množství má vliv na řadu aspektů. Jedním z nejdůležitějších je rozvoj nemocí. Za hlavní příčinu chorob spojených se stravou považujeme konzumaci potravin s velkým množstvím jednoduchých cukrů, tučné produkty s vysokým obsahem nasycených mastných kyselin nebo slazené a alkoholické nápoje.

Tato práce je zpracována formou literární rešerše a jejím cílem je zhodnotit vliv konzumace monosacharidů, primárně glukosy, fruktosy a galaktosy na rozvoj karcinomu. První část práce se zabývá monosacharidy, jejich chemickou strukturou, obecnou charakteristikou a v neposlední řadě jejich metabolickými drahami, jelikož se při vzniku karcinomu pozměňují.

Navazující část je věnována samotnému nádorovému onemocnění. Jedná se o závažné onemocnění, které je pro velkou část populace smrtelné. Je zde pojednáváno o rozdílech mezi zdravou buňkou a nádorovou. Velká část této kapitoly je zaměřena na karcinogenezi a charakteristické znaky nádorového bujení, jelikož se jedná o obecné změny u většiny karcinomů. V navazující kapitole jsou stručně shrnuty a popsány hlavní rozdíly v metabolismu jednotlivých monosacharidů při nádorovém onemocnění.

Vliv konzumace monosacharidů na rozvoj karcinomu je stěžejní kapitola celé práce. Příjem jednoduchých cukrů v populaci se rapidně zvyšuje a působí tak pozitivně na rozvoj nemocí, jako je obezita, diabetes mellitus, metabolický syndrom či právě vznik karcinomů. Kapitola srovnává přímé působení glukosy, fruktosy a galaktosy na rozvoj určitých druhů karcinomů. Je velmi těžké vyvodit jednoznačné závěry, zda konzumace vybraných monosacharidů má značný a přímý efekt na vznik nádorového onemocnění, avšak dle studií má největší vliv právě glukosa a fruktosa.

Klíčová slova: Nádor; glukosa; fruktosa; protektivní účinek; negativní vliv

The influence of monosaccharides consumption on the formation and expansion of cancer

Summary

Nutrition is a very twisted and addressed topic today. Its composition or amount affects many aspects. One of the most important is the development of diseases. We consider the consumption of foods with large amounts of simple sugars, fatty products with a high content of saturated fatty acids or sugary and alcoholic beverages to achar main causes of diet-related diseases.

This work is processed in the acharó a literature search and its aim is to evaluate the effect of consumption of monosaccharides, primarily glucose, fructose and galactose on the development of cancer. The first part of the thesis deals with monosaccharides, their chemical structure, general characteristics and, last but not least, their metabolic pathways.

The following part is devoted to the cancer itself. It is a serious disease that is fatal to a large part of the population. The differences between a healthy and a cancer cell are discussed here. Much of this chapter focuses on carcinogenesis and the characteristics of tumor growth, as these are general changes in most cancers. The following chapter briefly summarizes and describes the main differences in the metabolism of individual monosaccharides in cancer.

The influence of monosaccharide consumption on the development of cancer is a key chapter of the whole work. The intake of simple sugars in the population is increasing rapidly and thus has a positive effect on the development of diseases such as obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome or cancer. The chapter compares the direct effects of glucose, fructose and galactose on the development of certain cancers. It is very difficult to draw clear conclusions as to whether the consumption of selected monosaccharides has a significant and direct effect on the development of cancer, but according to studies, glucose and fructose are of the greatest importance.

Keywords: Tumor; glucose; fructose; protective effect; negative influence

Obsah

1 Úvod 7

2 Cíl práce 8

3 Literární rešerše 9

3.1 Monosacharidy 9

3.1.1 Glukosa 9

3.1.2 Fruktosa 13

3.1.3 Galaktosa 15

3.2 Nádorové onemocnění 16

3.2.1 Normální a nádorové kmenové buňky 18

3.2.2 Stádia nádorového onemocnění 19

3.2.3 Karcinogeneze 20

3.2.4 Charakteristické znaky nádorového bujení 21

3.3 Změny v metabolismu buňky 23

3.3.1 Metabolismus glukosy při nádorovém bujení 23

3.3.2 Metabolismus fruktosy při nádorovém bujení 24

3.3.3 Metabolismus galaktosy při nádorovém bujení 24

3.4 Vliv konzumace monosacharidů na rozvoj karcinomu 24

3.4.1 Vliv konzumace glukosy na rozvoj karcinomu 27

3.4.2 Vliv konzumace fruktosy na rozvoj karcinomu 28

3.4.3 Vliv konzumace galaktosy na rozvoj karcinomu 30

4 Závěr 32

5 Literatura 33

6 Seznam použitých zkratek a symbolů 42

7 Seznam použitých tabulek a obrázků 42

1 Úvod

Monosacharidy jsou nejjednodušší verzí sacharidů. Tvoří základní stavební jednotku všech složitějších řetězců (polysacharidů). Z názvu vyplývá, že všechny monosacharidy jsou tvořeny právě jednou cukernou jednotkou. Mezi hlavní zástupce řadíme glukosu, která se často přidává jako sladidlo do potravinářských výrobků, a to buď ve volné formě nebo jako součást disacharidu sacharózy, který v běžné řeči známe pod pojmem stolní cukr. V lidském těle glukosa představuje základní zdroj energie pro celý organismus. Její hladina v krvi je přísně regulována hormonálně (inzulin, glukagon) a její hodnota částečně souvisí s příjmem potravy. Dalším důležitým monosacharidem je fruktosa. Její sladivost mnohem vyšší než u jiných hexos, proto je často přidávána do mnoha sladidel. Zároveň je součástí glukoso-fruktosového (kukuřičného) sirupu, který řadíme mezi nejpoužívanější sladidla.

Dnešní doba je spojená se značným nárustem spotřeby, využití a konzumace jednoduchých cukrů, a to má za následek rozvoj závažných onemocnění, jako jsou obezita a diabetes mellitus, které mohou vyústit do vzniku metabolického syndromu či samotného karcinomu.

Nádorové onemocnění je jednou z hlavních příčin úmrtí na světě, ročně na ni umírají miliony lidí. Zároveň se jedná o onemocnění, které je způsobeno značným množstvím faktorů. Některé z těchto faktorů je složité ovlivnit a zároveň je jejich výzkum velmi nákladný a časově náročný. Nádorové buňky musí jako všechny ostatní buňky získávat energii, a to převážně z jednoduchých cukrů. Je proto důležité se důkladněji zaměřit, jak souvisí konzumace těchto cukrů na rozvoj karcinomů, protože tento faktor lze poměrně jednoduše ovlivnit. Konzumaci monosacharidů může regulovat každý v rámci kontroly svého jídelníčku.

2 Cíl práce

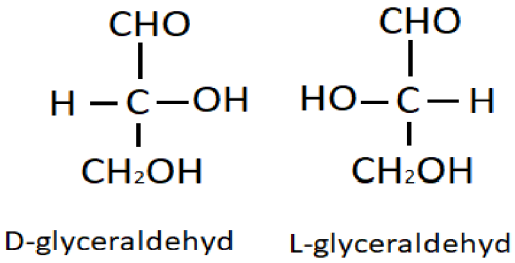
Cílem této bakalářské práce je zpracovat přehlednou literární rešerši zabývající se vlivem konzumace glukosy a fruktosy na zahájení procesu karcinogeneze.

3 Literární rešerše

3.1 Monosacharidy

Monosacharidy jsou základní stavební jednotkou všech sacharidů a jsou tvořené právě jednou cukernou jednotkou (Roubík 2018). Nacházíme je v běžně konzumovaných potravinách, jako ovoce, zelenina a med. Jsou také složkou disacharidů, oligosacharidů a polysacharidů. Strukturně se jedná o polyhydroxyaldehydy nazývané aldosy nebo chirální polyhydroxyketony nazývané ketosy. Ty jsou dále klasifikovány podle počtu uhlíků v jejich řetězcích na triosy, tetrosy, pentosy, hexosy atd. Případně je lze dělit podle jejich cyklické formy na furanosy (pětičlenný kruh) a pyranosy (šestičlenný kruh) (el Khadem 1988).

Nejjednodušším monosacharidem je glyceraldehyd (Obrázek 1) se třemi uhlíky. Má jeden asymetrický atom uhlíku (chirální centrum) a v důsledku toho má dvě enantiomerní formy L a D, které jsou typické pro cukry (Cui & Wang 2005).

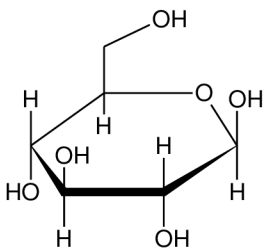


Obrázek 1: Vzorec glyceraldehydu

Mezi nejčastěji se vyskytující monosacharidy patří glukosa, fruktosa a galaktosa (el Khadem 1988).

3.1.1 Glukosa

β-D-glukopyranosa (Obrázek 2) je monosacharid obsahující šest uhlíků a vyskytuje se ve dvou formách (enantiomery), D-glukosa a L-glukosa. Chemickými vlastnostmi se jedná o totožné látky, nicméně pro organismus je mezi nimi zásadní rozdíl. Nejrozšířenější je D – glukosa (el Khadem 1988). Pouze ta může být fosforylována hexokinázou. Je to také klíčová energetická měna v těle (Patel 2019).



Obrázek 2: Vzorec β-D-glukopyranosa

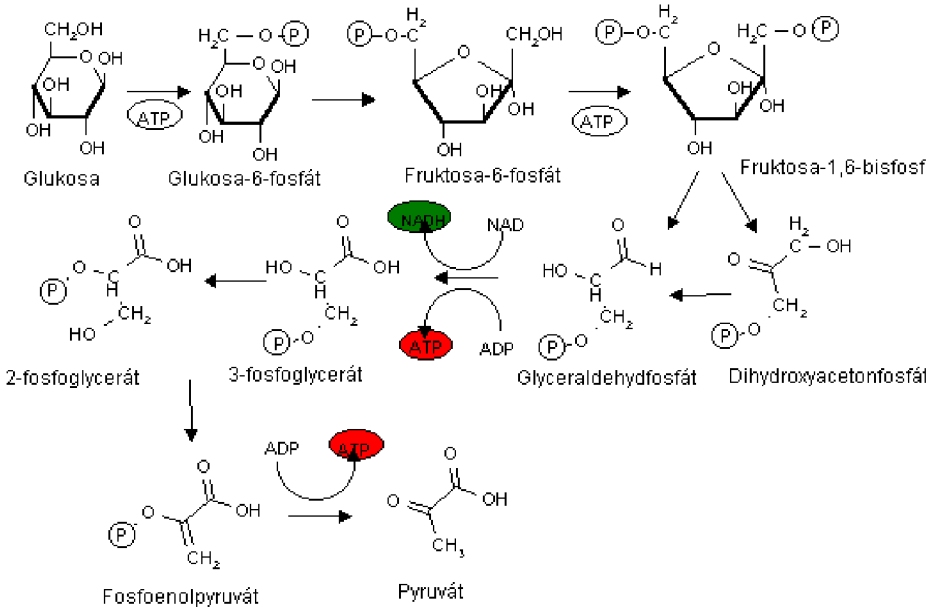
Alternativní názvy pro glukosu jsou hroznový cukr a dextróza. Glukosa spolu s fruktosou jsou hlavními monosacharidy většiny potravin. Jako monomer i jako součást složitějších struktur (polysacharidy a glykosidy), hraje glukosa hlavní roli v potravinářských výrobcích, zejména pokud jde o jejich chuť a strukturu (Galant, Kaufman & Wilson 2015). V lidském těle (zejména játrech) je glukosa uložena ve velkém rozvětveném polysacharidu glykogenu, který je přítomen jako malá granule v cytoplazmě mnoha buněk, včetně jater a svalů (Alberts et al. 2002).

3.1.1.1 Metabolismus glukosy

Glukosa je hlavním zdrojem energie a je důležitým substrátem pro syntézu bílkovin i lipidů v savčích buňkách. Poskytuje energii ve formě adenosintrifosfátu (ATP) prostřednictvím glykolýzy a cyklu kyseliny citrónové a redukční energie ve formě nikotinamidadenindinukleotidu (NADPH) prostřednictvím pentózofosfátového cyklu (Zhao & Keating 2007).

Glykolýza

Glykolýza (Obrázek 3) je základní katabolický proces glukosy, při kterém vzniká energie potřebná pro funkce organismu (Bruce et al. 2008).



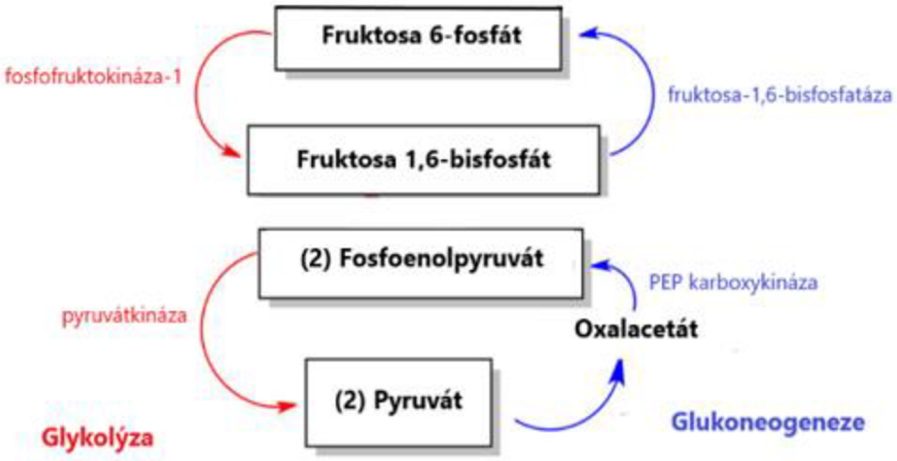
Obrázek 3: Glykolýza (Mikeš 1997)

Glukosa je fosforylována pomocí ATP na formu glukosa-6-fosfát. Tento krok je katalyzován enzymem hexokinázou. Vzniklá glukosa-6-fosfát již nemůže opustit buňku. Druhým krokem je izomerizace glukosy-6-fosfát na fruktosu-6-fosfát, katalyzovaná glukos - 6- fosfát izomerázou. Fruktosa-6-fosfát je znovu fosforylována pomocí ATP za vzniku fruktosa-1,6-bisfosfát. Tuto fosforylaci katalyzuje enzym fosfofruktokináza. V tomto kroku je kontrolován vstup cukrů do glykolýzy pomocí regulace fosfofruktokinázy.

Fruktosa 1,6 bisfosfát se za katalýzy aldolázou štěpí na dva tří uhlíkaté cukry dihydroxyacetonfosfát a glyceraldehyd-3-fosfát. Vzniklý dihydroxyacetonfosfát se přemění na druhou molekulu glyceraldehyd-3-fosfátu. Dvě molekuly glyceraldehyd-3-fosfátu jsou dehydrogenovány za vzniku NADH a ATP, kdy NADH vzniká hydrogenací NAD+. Výsledným produktem jsou dvě molekuly 3-fosfoglycerátu. Pomocí fosfoglycerát mutázy se fosfát přesune na druhý uhlík a vzniká 2-fosfoglycerát. Odštěpením jedné molekuly vody vzniká z 2-fosfoglycerátu molekula fosfoenolpyruát. V posledním kroku odštěpením fosfátu pomoci pyruvátkinázy vzniká výsledný produkt glykolýzy pyruvát. Glykolýza je tedy proces, při kterém z jedné molekuly glukosy vznikají dvě molekuly pyruvátu, dvě molekuly NADH a dvě ATP (Bruce el at. 2008).

Glukoneogeneze

Mezi jídly, během delších půstů či po intenzivním cvičení dochází k vyčerpání glykogenu. Pro tuto dobu potřebují organismy reakci pro syntézu glukosy z nesacharidových prekurzorů. Toho je dosaženo cestou tzv. glukoneogeneze, která přeměňuje pyruvát a příbuzné tříuhlíkaté a čtyřuhlíkové sloučeniny na glukosu. Je to tedy v podstatě obrácená dráha glykolýzy, lišící se třemi kroky (Obrázek 4).



Obrázek 4: Rozdílné kroky drah glykolýzy a glukoneogeneze (Sheldon 2022)

Vyskytuje se u všech živočichů, rostlin, hub a mikroorganismů. Důležitými prekurzory glukosy u zvířat jsou tříuhlíkaté sloučeniny, jako je laktát, pyruvát a glycerol, a také některé aminokyseliny. U savců probíhá glukoneogeneze hlavně v játrech. Vzniklá glukosa přechází do krve, aby zásobila další tkáně. Po intenzivním cvičení se laktát produkovaný anaerobní glykolýzou v kosterním svalu vrací do jater a je přeměněn na glukosu, která se přesune zpět do svalů, kde se následně přemění na glykogen – okruh zvaný Coriho cyklus (Nathan & Scobell 2019).

Glykogenolýza

Rozklad glykogenu se nazývá glykogenolýza. V játrech je hlavním produktem rozkladu glukosa. Ve svalech jsou hlavními produkty kyselina pyrohroznová a kyselina mléčná.

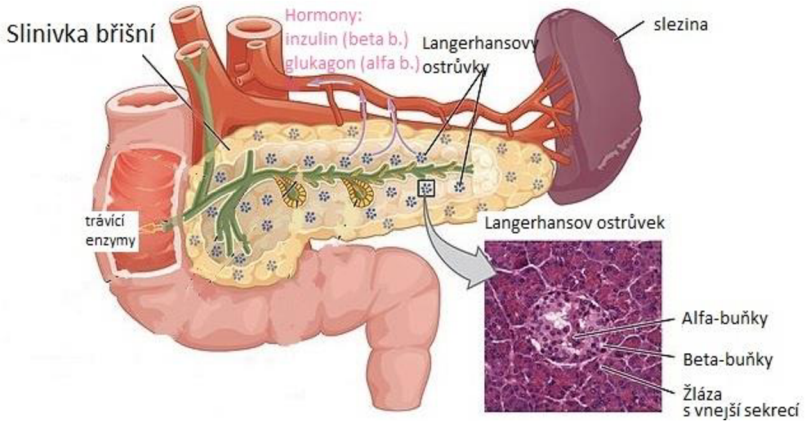
Glykogen funguje jako zásoba sacharidů. Kdykoli je potřeba glukosa, glykogen podléhá glykogenolýze a uvolňuje glukosu do krevního oběhu. Hormon glukagon stimuluje přeměnu glykogenu na glukosu v játrech a tím způsobuje vzestup cukru. Adrenalin vylučovaný dření nadledvin podporuje přeměnu v játrech a také přeměnu glykogenu na kyselinu mléčnou ve svalech během anaerobního metabolismu (Powar & Chatwal 2011).

Glykogeneze

Glykogeneze je syntéza glykogenu u zvířat. Když je glukosa absorbována do krevního oběhu, určité množství se okamžitě přemění na glykogen. Glukosa je přeměněna na glukosa- 6- fosfát, který se následně změní na glukosa-1-fosfát. Ta se spojí s glukosa- 1 fosfát uridylyltransferázou (UTP) za vzniku uridindifosfoglukosy (UDPG) s eliminací pyrofosfátu (Powar & Chatwal 2011).

3.1.1.2 Hladina glukosy v těle

Glykémie neboli hladina glukosy v těle na lačno se pohybuje přibližně mezi 3,3 - 6,1 mmol/l. Její hladina je regulována hormonem inzulinem, který se tvoří v beta buňkách pankreatu a glukagonem, který je jeho antagonistou. Hladina glykémie souvisí s příjmem potravy. Po jídle tedy stoupá hladina glukosy v krvi, mluvíme o hyperglykémii. Pokud ovšem dlouho hladovíme či jsme po vysilující tělesné námaze, nastává opačný stav, který označujeme jako hypoglykémie (Mourek 2012). Pro zajištění normální tělesné funkce je lidské tělo závislé na přísné kontrole hladiny glukosy v krvi. Toho je dosaženo vysoce sofistikovanou sítí různých hormonů a neuropeptidů uvolňovaných především z mozku, slinivky břišní, jater, střev a také z tukové a svalové tkáně. V rámci této sítě je slinivka břišní klíčová (Obrázek 5). Je to exokrinní a endokrinní orgán (Röder et al. 2016). Exokrinní buňky vylučují pankreatickou šťávu obsahující trávicí enzymy, jako je amyláza, pankreatická lipáza a trypsinogen. Naproti tomu se pankreatické hormony uvolňují endokrinním způsobem, tedy přímou sekrecí do krevního řečiště. Endokrinní buňky jsou seskupeny dohromady, čímž vytváří tzv. Langerhansovy ostrůvky (Chandra & Liddle 2009).



Obrázek 5: Slinivka břišní (South Peninsula Hospital 2010)

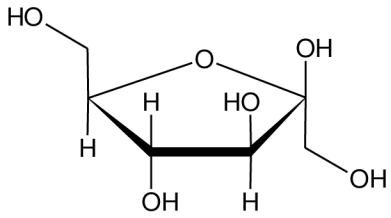
Ve slinivce břišní existuje pět různých typů buněk uvolňujících různé hormony. Glukagon produkovaný α-buňkami (představuje 15–20 % z celkového počtu buněk ostrůvků) a inzulín

produkovaný β-buňkami, které tvoří 65–80 % z celkového počtu buněk (Brissova et al. 2005). Glukagon zvyšuje hladinu glukosy v krvi, zatímco inzulin ji snižuje (Göke 2008). Slinivka dále produkuje hormon somatostatin, který inhibuje uvolňování glukagonu i inzulínu a pankreatický polypeptid, který reguluje její sekreční aktivitu (Hauge-Evans et al. 2009; Katsuura, Asakawa & Inui 2002; Batterham et al. 2003).

Celkově tyto hormony regulují homeostázu glukosy u obratlovců. Prostřednictvím svých různých hormonů, zejména glukagonu a inzulínu, udržuje slinivka břišní hladinu glukosy v krvi ve velmi úzkém rozmezí. Této konzervace je dosaženo protichůdným a vyváženým působením glukagonu a inzulínu, označované jako glukosová homeostáza. Během spánku nebo mezi jídly, když jsou hladiny glukosy v krvi nízké, se z α-buněk uvolňuje glukagon, aby se podpořila jaterní glykogenolýza. Kromě toho glukagon řídí jaterní a renální glukoneogenezi ke zvýšení endogenních hladin glukosy v krvi při dlouhodobém půstu (Freychet et al. 1988). Naproti tomu sekrece inzulínu z β-buněk je stimulována zvýšením hladiny exogenní glukosy, která se vyskytuje po jídle (Röder et al. 2016). Po připojení ke svému receptoru ve svalech a tukové tkáni umožňuje inzulín vychytávání glukosy a tím snižuje hladinu glykémie (Khan & Pessin 2002).

3.1.2 Fruktosa

Fruktosa (Obrázek 6) se od glukosy liší v mnoha ohledech. Dle Clemens et al. (2016) má glukosa nejvyšší glykemický index (100), kdežto fruktosa nejnižší (23).



Obrázek 6: Vzorec fruktosy

V přírodě existuje pouze forma D-fruktosa, a to buď ve své volné formě nebo vázané v sacharose, která se skládá ze zbytků D-fruktosy a D-glukosy. Sladivost fruktosy je mnohem vyšší než u jiných hexóz, a proto je široce používána jako sladidlo ve zpracovaných potravinách a nápojích. Člověk zkonzumuje zhruba 50–100 g fruktosy denně (Jiang et al. 2021). Hlavní zdrojem volné fruktosy v přírodě je ovoce (Tabulka 1).

Tabulka 1: Procentuální zastoupení průměrného denního příjmu fruktosy (Park & Yetley 1993)

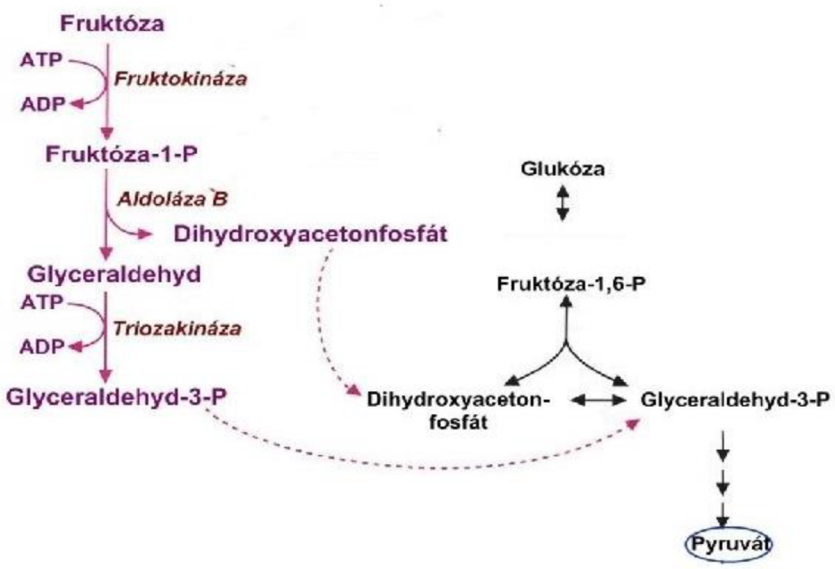
Skupiny potravin	Kojenci	2-50 let	>50 let
	Zdroj průměrného denního příjmu fruktosy [%]		
Potraviny s přidanou fruktosou			
Mléko a mléčné produkty	11	7	6
Obilné produkty	12	23	24
Cukr a sladkosti	4	12	15

Skupiny potravin	Kojenci	2-50 let	>50 let
	Zdroj průměrného denního příjmu fruktosy [%]		
Potraviny s přidanou fruktosou			
Nealkoholické nápoje	5	30	13
Potraviny s přírodní fruktosou			
Ovoce	62	18	30

Nealkoholické slazené nápoje jsou hlavním zdrojem fruktosy přidané a představují asi polovinu denního příjmu přidané fruktosy u většiny populace s výjimkou kojenců a dospělých ve věku nad 50 let. Pro kojence jsou hlavním zdrojem mléčné výrobky a ovoce, naopak u populace starší 50 let především obilné produkty a sladkosti (Park & Yetley 1993).

3.1.2.1 Metabolismus fruktosy

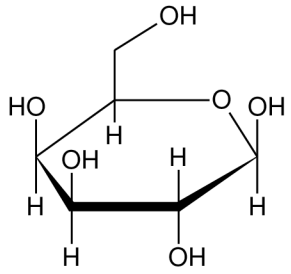
Vstřebávání fruktosy z potravy probíhá pasivní absorpcí přes stěnu střeva s pomocí transportéru GLUT5 (hexóza transportér), který má vysokou afinitu pro fruktosu (Patel et al. 2015). Průměrná koncentrace fruktosy v plazmě je 0,04 mM, přičemž tato hodnota může být po její konzumaci až 10x vyšší (Wahjudi et al. 2010). Důležitou roli v metabolismu fruktosy mají játra, která jsou schopna zachytit z plazmy až 70 % přijaté fruktosy. Naopak glukosy zachytí maximálně 30 % z přijaté potravy. Samotná metabolická dráha fruktosy (Obrázek 7) v játrech začíná specifickými kroky přímo pro fruktosu, poté navazuje částečně na metabolickou dráhu glukosy (Obrázek 3) (Bruce el at. 2008). Dihydroxyacetonfosfát je přeměněn na glyceraldehyd-3-fosfát a glyceraldehyd je fosforylovaný za pomoci ATP enzymem triozakinázou také na glyceraldehyd-3-fosfát. Oba produkty hydrolýzy tedy vstupují do glykolýzy jako glyceraldehyd-3-fosfát (Nathan & Scobell 2019).



Obrázek 7: Metabolismus fruktosy (Skoumalová 2009)

3.1.3 Galaktosa

Galaktosa (Obrázek 8) je přírodní aldohexosa, která se jako většina cukrů vyskytuje v přírodě častěji ve své D-konfiguraci.

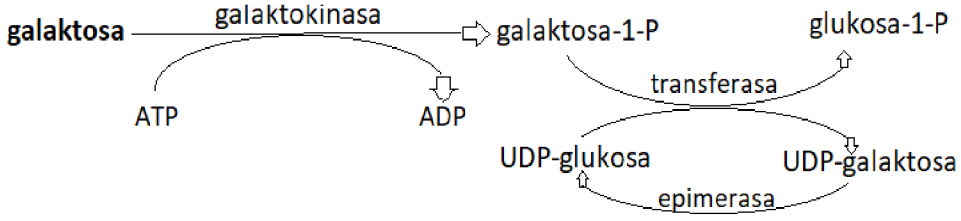


Obrázek 8: Vzorec galaktosy

D-galaktosa je všudypřítomná v bakteriích, rostlinách a zvířatech. Vyskytuje se jako volná nebo vázaná. Vázaná forma obsahuje komplexní sacharidy, například oligosacharidy a polysacharidy, glykoproteiny a glykolipidy. Spolu s glukosou tvoří galaktosa disacharid laktosu – cukr přítomný ve většině živočišných mlék a klíčový zdroj energie pro kojence (Coelho et al. 2015). Od glukosy se liší sterickým uspořádáním na čtvrtém atomu uhlíku, čímž dochází ke vzniku konfigurace cis u tří vodíkových atomů v kruhu (Karlson 1971). Složení mléka u různých druhů savců je velmi různorodé v důsledku adaptace na prostředí a požadavky na živiny různých savců (Georgi et al. 2013). Ve srovnání s mlékem jiných druhů je lidské mléko považováno za jedinečné z hlediska obsahu cukru. Obsahuje 55–70 g/l laktosy a 5,0 - 8,0 g/l komplexních oligosacharidů. V lidském mléce je více než 100 různých oligosacharidových struktur, z nichž hlavní složkou je galaktosa (Mills et al. 2011).

3.1.3.1 Metabolismus galaktosy

Galaktosa v potravě pochází především z mléčného cukru, její využití je proto důležité v první řadě pro kojence a malé děti (Karlson 1971). D-galaktosa, produkt hydrolýzy laktosy, prochází krví ze střev do jater, kde je nejprve fosforylovaná na úkor ATP enzymem galaktokinasou. Galaktosa-1-fosfát je poté přeměněna na glukosa-1-fosfát. Konverze probíhá prostřednictvím UDP-galaktosy, která vzniká, když galaktosa-1-fosfát vytěsňuje glukosa-1-fosfát z UDP-glukosy. UDP-glukosa se recykluje dalším kolem stejné reakce. Výsledkem tohoto cyklu je přeměna galaktosa-1-fosfát na glukosa-1-fosfát. Nedochází k žádné produkci ani spotřebě UDP-galaktosy nebo UDP-glukosy (Obrázek 9) (Nathan & Scobell 2019).

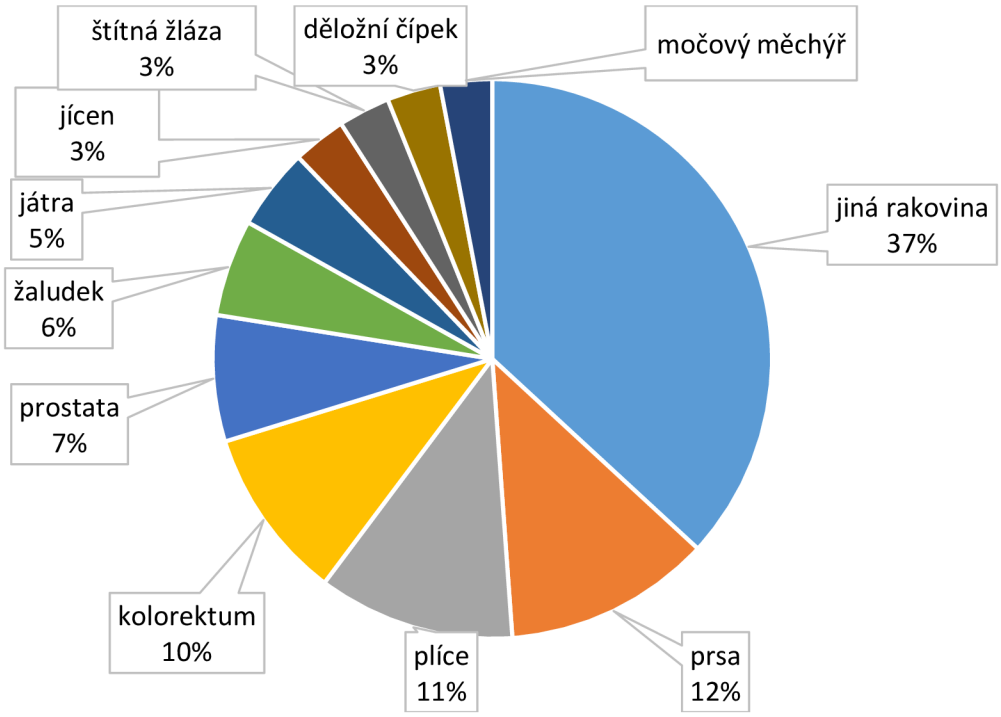


Obrázek 9: Metabolismus galaktosy

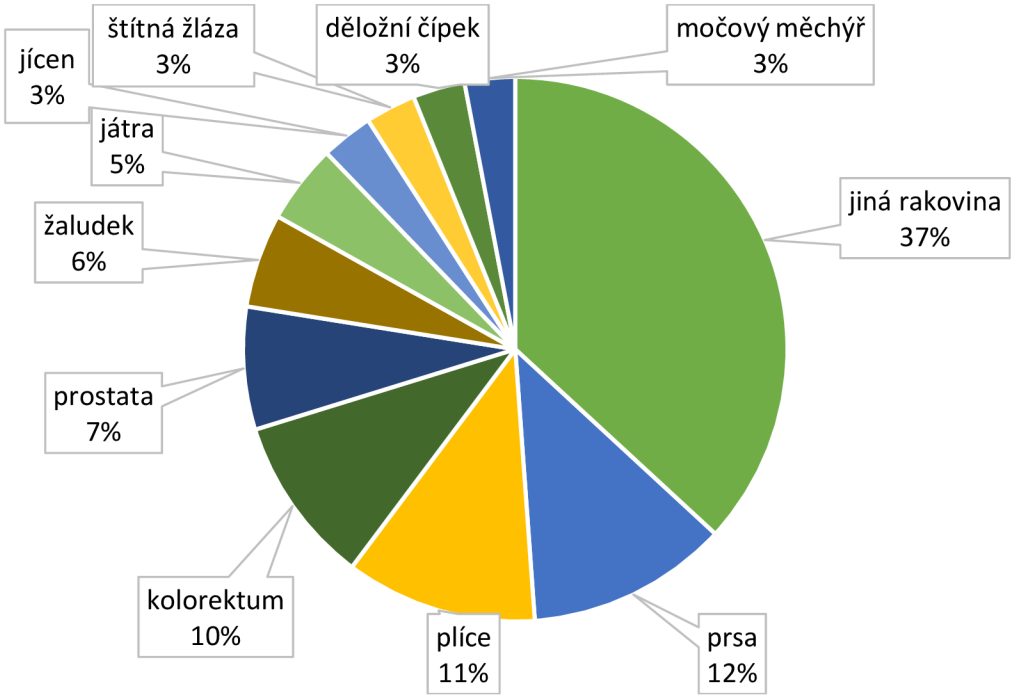
Defekt kteréhokoliv ze tří enzymů v tomto metabolismu způsobuje u lidí galaktosémii. Při galaktosémii s deficitem galaktokinasy se v krvi a moči nachází vysoká koncentrace galaktosy. U postižených jedinců se v kojeneckém věku rozvine šedý zákal, který je způsoben ukládáním metabolitu galaktiolu v čočce. Ostatní příznaky této poruchy jsou relativně mírné a přísné omezení galaktosy ve stravě výrazně snižuje závažnost. Galaktosémie s deficitem trasferasy je závažnější, vyznačuje se špatným růstem v dětství, poruchou řeči, mentální nedostatečností, může být smrtelná i při vynechání galaktosy ze stravy. Galaktosémie s deficitem epimerasy vede k podobným symptomům, ale je méně závažná, pokud je galaktosa ve stravě kontrolována (Nathan & Scobell 2019).

3.2 Nádorové onemocnění

Nádorové onemocnění je hlavní příčinou úmrtí a důležitou překážkou prodlužování průměrné délky života v každé zemi světa. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) v roce 2019 je nádorové onemocnění první nebo druhá příčina úmrtí před dosažením věku 70 let ve 112 ze 183 zemí a na třetím nebo čtvrtém místě v dalších 23 zemích. Rostoucí význam nádorového onemocnění jako hlavní příčiny úmrtí částečně odráží výrazný pokles úmrtnosti na mrtvici a ischemickou chorobu srdeční v mnoha zemích. V roce 2021 byl nejčastěji vyskytující se typ karcinomu prs, plic, kolorekta a prostaty (Obrázek 10, Obrázek 11) (Sung et al. 2021).



Obrázek 10: Deset nejčastějších typů karcinomu v procentuálním zastoupení (Sung *et al.* 2021)

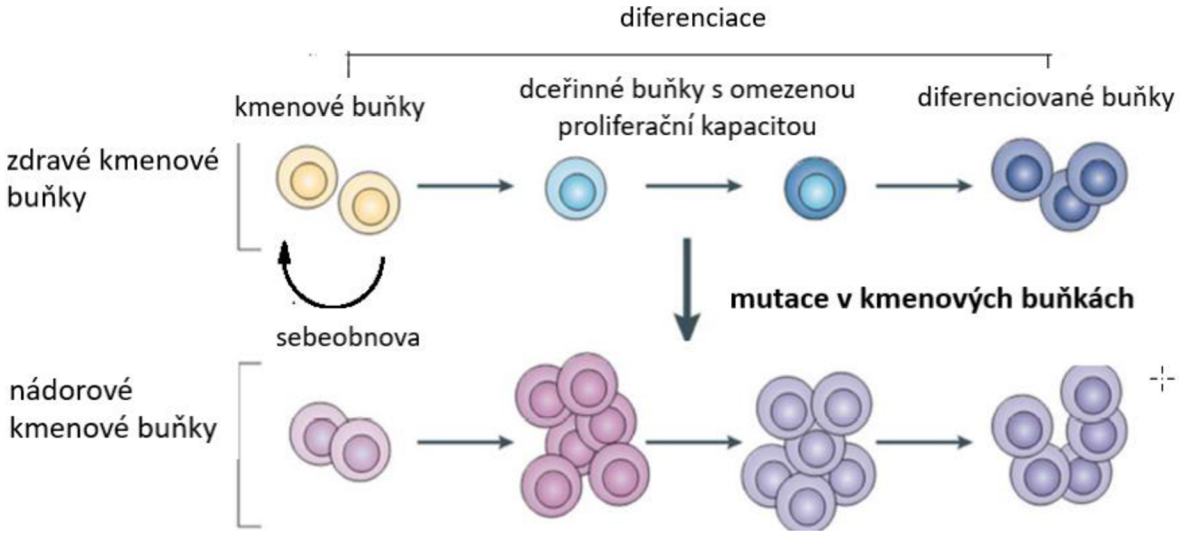


Obrázek 11: Procentuální zastoupení karcinomu jako příčiny úmrtí (Sung *et al.* 2021)

Nádorové onemocnění je klasifikováno podle typu tkáně a buněk, ze kterých vznikají. Ty, které se vyvíjejí z epitelových buněk, se nazývají karcinomy. Ty, které vycházejí z pojivové tkáně nebo svaloviny, se nazývají sarkomy a ty, které vznikají z krvetvorné tkáně, jako je kostní dřeň, jsou známé jako leukémie. Více než 90 % všech nádorových onemocnění jsou karcinomy (Panno 2005). Druhy karcinomů jsou pojmenovány podle orgánu, kde se předpokládá, že vznikly. V některých případech je ovšem obtížné identifikovat jejich původ. Nádorové buňky obvykle přímo nenapadají a nezabíjejí tkáně nebo orgány, kde rostou. Rostoucí velikost nádoru spíše fyzicky brání schopnosti orgánů fungovat. Pokud se neléčí, většina jedinců podlehne onemocnění kvůli dysfunkci nebo selhání orgánů (Miller 2016).

3.2.1 Normální a nádorové kmenové buňky

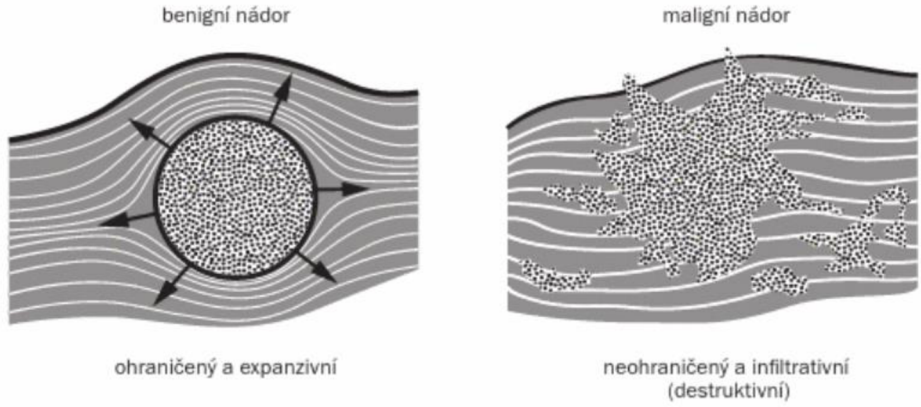
Abychom porozuměli biologii nádorových kmenových buněk, musíme definovat jedinečné vlastnosti normálních kmenových buněk. Normální dospělá kmenová buňka je definována jako somatická buňka, která může podstoupit rozsáhlé buněčné dělení a má potenciál pro vznik jak kmenových buněk, tak buněk, které se diferencují na specializované. Normální kmenová buňka musí mít dvě vlastnosti (Obrázek 12), aby mohla plnit svou přirozenou funkci: sebeobnovu a diferenciaci (Qin et al. 2017)



Obrázek 12: Dělení zdravých a nádorových kmenových buněk (Qin *et al.* 2017)

Sebeobnova je pro funkci kmenových buněk klíčová, protože mnoho typů kmenových buněk vyžaduje, aby přetrvávala po celý život. Navíc, zatímco kmenové buňky z různých orgánů se mohou lišit ve svém vývojovém potenciálu, všechny kmenové buňky se musí samy obnovovat a regulovat relativní rovnováhu mezi sebeobnovou a diferenciací. Pochopení regulace normální sebeobnovy kmenových buněk je také zásadní pro pochopení regulace bujení nádorových buněk, protože nádorové onemocnění lze považovat za nemoc neregulované sebeobnovy (Reya et al. 2001). Diferenciace je druhou funkcí kmenové buňky. Zahrnuje produkci dceřiných buněk, které se stávají tkáňově specifickými. Kmenové buňky se nejprve diferencují na přechodně se množící buňky, které nemají schopnost sebeobnovy (progenitorové) a z nich se poté stávají diferenciované (Lobo et al. 2007). Somatické kmenové buňky jsou schopné mitotického dělení. Jeho výsledkem jsou dvě dceřiné buňky, které jsou věrnými reprodukcemi mateřské kmenové buňky. Navzdory velkému množství regulačních systémů, které zabraňují abnormální proliferaci během těchto procesů, dochází k mutacím, které vedou k aberantním mitózám. Většina mutací je bezvýznamná, protože abnormální buňka je nakonec eliminována. Nicméně skutečnost, že k tomu, aby se buňka stala nádorovou, je nutných několik mutací, naznačuje i fakt, že se v mnoha tkáních mutace akumulují, a to později může vést k rozvoji karcinomu (Pardal, Clarke & Morrison 2003). Dokud nádor zůstává neporušený a buňky se nepokoušejí napadnout jiné části těla, nádor se nazývá benigní (Obrázek 13) a lze jej snadno léčit chirurgickým odstraněním. Nádory se stávají nebezpečnými a jsou potenciálně smrtelné, když se u některých z buněk vyvine schopnost opustit hlavní

nádorovou hmotu a migrovat do jiných částí těla, kde vytváří nové nádory. Nádory jako tyto jsou zhoubné a šíří se známým procesem jako metastáza. Zhoubné nádory může být velmi obtížné, ne-li nemožné léčit. Nebezpečí spojené se všemi nádory spočívá v tom, že se před odhalením změní z benigního na maligní (Panno 2005).



Obrázek 13: Rozdíl mezi benigním a maligním nádorem (Bártová 2021)

3.2.2 Stádia nádorového onemocnění

Pro každý typ nádorového onemocnění, velikost karcinomu, postižení lymfatických uzlin a přítomnost nebo nepřítomnost metastáz se používá pět stádií onemocnění.

Se stádiem 0 se označují nádory, které se nerozšířily na jiná místa, stádia 1-3 indikují lokalizované nádory v rozmezí velikosti a postižení lymfatických uzlin a indikace stádia 4 vzdálené metastázy (Pourrahmat et al. 2021). Stádium 0 je neinvazivní, to znamená, že se nádor nezačal šířit. Stádia 1 a 2 označují období, kdy se karcinom stává maligní a začíná se šířit. Stádium 3 je lokálně pokročilé. V této fázi je nádor velký a rozšířil se do blízkých tkání. Ve stádiu 4 se karcinom rozšířil do mnoha dalších tkání a orgánů těla (Panno 2005).

Praxe rozdělovat případy zhoubných nádorů do skupin podle tzv. stádií vzešla ze skutečnosti, že míra přežití byla u případů lokalizovaného onemocnění vyšší nežli u těch, kde se onemocnění rozšířilo mimo původní orgán. Pro klasifikaci nádorů existuje řada podkladů či kritérií; anatomická lokalizace, rozsah onemocnění, doba trvání symptomů, pohlaví, věk nebo histologický typ a stupeň diferenciace. Všechny tyto parametry představují proměnné, které, jak je známo, ovlivňují výsledný stav nemoci. Nejčastěji používaným systémem je TNM systém. Prvořadým kritériem systému je klasifikace anatomického rozsahu nemoci, jež je určen klinicky a histologicky. Systém je založen na hodnocení tří složek (Tabulka 2).

Tabulka 2: Všeobecná pravidla TNM systému (Lobin et al.2011)

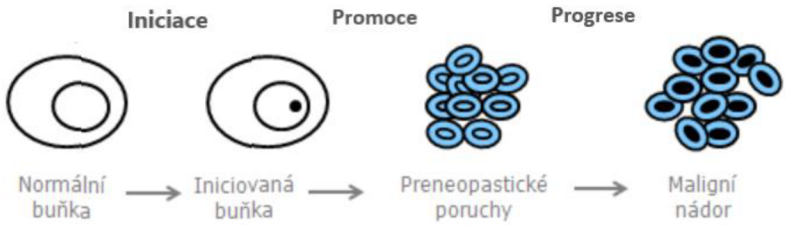
T – primární nádor	
T0	bez známek primárního nádoru
T1, T2, T3, T4	zvětšující se velikost a/nebo místní rozsah primárního nádoru
TX	primární nádor nelze hodnotit
N – regionální mízní uzliny	
N0	regionální místní uzliny bez metastáz
N – regionální mízní uzliny	

N1, N2, N3	zvětšující se postižení regionálních mízních uzlin
NX	regionální místní uzliny nelze hodnotit
	M – vzdálené metastázy
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit

„T“ nám určuje rozsah primárního nádoru, „N“ přítomnosti či nepřítomnost a rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách a „M“ přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz. Přiřazením číslice k těmto třem složkám je udán rozsah onemocnění (Lobin et al.2011).

3.2.3 Karcinogeneze

Karcinogeneze je jev přeměňující normální buňku na nádorovou. V karcinogenezi je běžné rozlišovat několik klíčových fází (Obrázek 14): iniciace nádoru, během níž nevratné změny v DNA buněčného jádra umožňují normální buňce získat vlastnosti, které ji postupně přemění do nádorové buňky (iniciovaná buňka); fáze podpory nádoru, která zahrnuje proliferaci (abnormální množení) klonu iniciovaných buněk; fáze progrese tumoru, která označuje přechod z prekancerózních lézí do maligních lézí, zahrnující nezávislé buněčné dělení, invazivní šíření tumoru a jeho schopnost metastázovat.

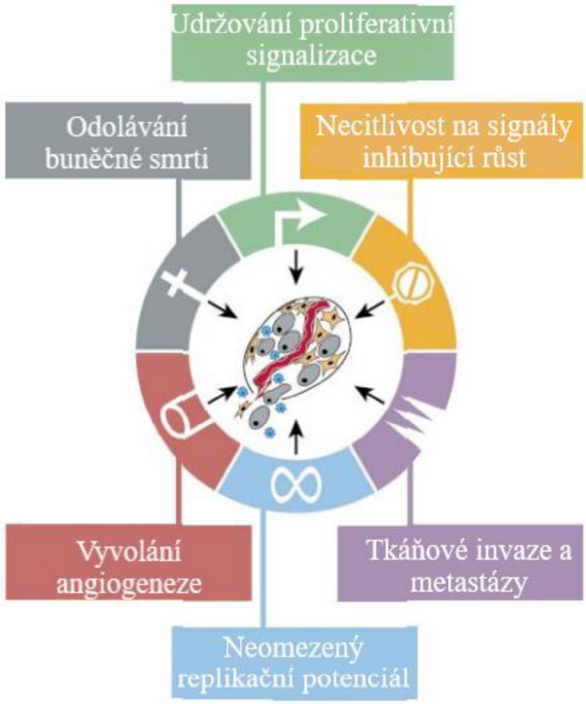


Obrázek 14: Karcinogeneze (Hofmanová 2013)

Nakonec nádorové buňky postupně získávají řadu vlastností, které je odlišují od normálních buněk: schopnost hojně se dělit, odolnost vůči apoptóze; schopnost angiogeneze (tvorba vlastního cévního systému), metastatické invaze a šíření. Tento vícestupňový proces karcinogeneze obvykle trvá dlouhou dobu, a to několik let nebo dokonce desetiletí (Musu 2018).

3.2.4 Charakteristické znaky nádorového bujení

Rozsáhlý seznam genotypů nádorových buněk je projevem šesti základních změn v buněčné fyziologii, které společně určují maligní růst (Obrázek 15): Udržování proliferantní signalizace, necitlivost na signály inhibující růst, odolávání buněčné smrti (apoptóze), neomezený replikační potenciál, vyvolávání angiogeneze a tkáňová invaze a metastázy.



Obrázek 15: Získané schopnosti nádorového bujení (Hanahan & Weinberg 2000)

Každá z těchto fyziologických změn nové schopnosti získané během vývoje nádoru představuje úspěšné porušení protinádorového obranného mechanismu pevně zapojeného do buněk a tkání. Je pravděpodobné, že těchto šest vlastností je společných většině a možná všem lidským nádorům (Hanahan & Weinberg 2000).

3.2.4.1 Udržování proliferativní signalizace

Pravděpodobně nejzákladnější vlastností nádorových buněk zahrnuje jejich schopnost udržovat chronické dělení. Normální tkáně pečlivě kontrolují produkci a uvolňování signálů podporujících růst, které umožňují vstup do buněčného cyklu růstu a dělení, čímž zajišťují homeostázu buněk. Nádorové buňky mohou získat schopnost udržovat buněčnou signalizaci řadou alternativních způsobů: Mohou samy produkovat ligandy růstových faktorů, na které mohou reagovat prostřednictvím exprese příbuzných receptorů, což vede k autokrinní proliferativní stimulaci. Alternativně mohou nádorové buňky vysílat signály ke stimulaci normálních buněk v podpůrném stromatu spojeného s nádorem, které se vzájemně dodávají nádorovým buňkám různými růstovými faktory (Cheng et al. 2008) (Bhowmick, Neilson & Moses 2004).

3.2.4.2 Necitlivost na signály inhibující růst

V normální tkáni působí četné antirůstové signály k udržení buněčného klidu a tkáňové homeostázy; tyto signály zahrnují jak rozpustné inhibitory růstu, tak inhibitory uložené v mezibuněčné hmotě na površích blízkých buněk. Antirůstové signály mohou blokovat bujení dvěma odlišnými mechanismy. Buňky mohou být vytlačeny z aktivního dělícího cyklu do klidového stavu (G0) nebo lze buňky přimět, aby se trvale vzdaly svého proliferačního potenciálu (Hanahan & Weinberg 2000).

3.2.4.3 Odolávání buněčné smrti

Programovaná buněčná smrt apoptózou slouží jako přirozená bariéra pro rozvoj karcinomu (Adams & Cory 2007). Získaní rezistence vůči apoptóze je charakteristickým znakem většiny a možná všech typů nádorového bujení. Apoptotický program je přítomen v latentní formě prakticky ve všech typech buněk v celém těle. Jakmile je tento program spuštěn různými fyziologickými signály, rozvine se do přesně naprogramované série kroků. Dochází k narušení buněčných membrán, rozpadu cytoplazmatického a jaderného skeletu, vytlačení cytosolu, degradaci chromozomů a fragmentaci jádra, to vše v rozmezí 30–120 minut. Nakonec je scvrklá buněčná mrtvola pohlcena okolními buňkami v tkáni a zmizí, typicky během 24 hodin (Wyllie, Kerr & Currie 1980).

3.2.4.4 Neomezený replikační potenciál

Tato schopnost je ve výrazném kontrastu s chováním buněk ve většině normálních buněčných linií v těle, které jsou schopné projít pouze omezeným počtem po sobě jdoucích dělení. Toto omezení bylo spojeno se dvěma odlišnými bariérami dělení: senescencí, typicky nevratný vstup do neproliferativního, ale životaschopného stavu, a krize, která zahrnuje buněčnou smrt (Blasco 2005) .

3.2.4.5 Vyvolání angiogeneze

Stejně jako normální tkáně vyžadují nádory výživu ve formě živin a kyslíku a také schopnost odvádět metabolické odpady a oxid uhličitý. Během embryogeneze zahrnuje vývoj vaskulatury, kromě vytvoření nových cév ze stávajících (angiogeneze), zrození nových endoteliálních buněk a jejich sestavení do trubic (vaskulogeneze). Po této morfogenezi se normální vaskulatura stává převážně klidovou. U dospělých je angiogeneze zapnuta, ale pouze přechodně, jako součást fyziologických procesů, jako je hojení ran a u ženského reprodukčního cyklus. Naproti tomu během progrese nádoru je „angiogenní spínač“ téměř vždy aktivován a zůstává zapnutý (Hanahan & Folkman 1996). Krevní cévy produkované v nádorech chronicky aktivovanou angiogenezí a nevyváženou směsí proangiogenních signálů jsou typicky aberantní: nádorová neovaskulatura se vyznačuje předčasným pučením kapilár, svinutým a nadměrným větvením cév, zdeformovanými a zvětšenými cévami, nepravidelným průtokem krve, mikroskopické krvácení, netěsností a abnormálními hladinami dělení endoteliálních buněk a apoptózy (Baluk, Hashizume & McDonald 2005; Nagy et al. 2010).

3.2.4.6 Tkáňová invaze a metastázy

Vícestupňový proces invaze a metastáz byl schematizován jako posloupnost jednotlivých kroků, často nazývaných kaskáda invazních metastáz (Fidler 2003). Počíná lokální invazí, poté pronikáním nádorových buněk do blízkých krevních a lymfatických cév, přechodem buňky prostřednictvím lymfatického a hematogenního systému následovaný únikem nádorových buněk z lumena cévy do parenchymu vzdálených tkání (extravazace), tvorbou malých uzlů (mikrometastázy) a nakonec růst mikrometastatických lézí do makroskopického nádoru, přičemž tento poslední krok se nazývá „kolonizace" (Hanahan & Weinberg 2011).

S postupem času bylo objeveno a popsáno mnohem více vlastností charakterizující nádorové onemocnění. Vzhledem k tématu mé práce bych se zaměřila na jednu podstatnou, a to jsou změny v metabolismus buňky.

3.3 Změny v metabolismu buňky

Nádorové buňky vykazují dramaticky změněný metabolismus, který se zdá být přímým výsledkem onkogenních mutací během nádorového procesu (Jones & Thompson 2009). Buňka musí generovat dostatek energie a získávat nebo syntetizovat biomolekuly dostatečnou rychlostí, aby splnila požadavky novotvorby. Nádorové onemocnění je v podstatě onemocnění, při kterém buňky ztratily svou normální kontrolu buněčné proliferace. Aby nádorové buňky splnily zvýšené požadavky na dělení, často vykazují zásadní změny v drahách energetického metabolismu a příjmu živin (Garber 2006). Podle Warburga (1956) poruchy energetického metabolismu, zejména mitochondriální funkce, mohou být hlavní příčinou nádorového onemocnění. Tato teorie byla z velké části založena na jeho zjištění, že se nádorové buňky primárně spoléhají na anaerobní glykolýzu, která podporuje růst, a to i v přítomnosti bohatého kyslíku, což je fenomén známý jako Warburgův efekt. Jedná se o neuvěřitelně neefektivní způsob výroby energie a jako takové vyžadují nádory masivní tok glukosy, aby udržely krok s potřebami bujení. Proč nádorové buňky upřednostňují glykolýzu před oxidativní fosforylací poskytující vysokou energii, není zcela jasné, ale zrychlená spotřeba glukosy je všudypřítomným a využitelným rysem růstu nádorového onemocnění.

3.3.1 Metabolismus glukosy při nádorovém bujení

Glukosa je kritickou živinou pro dělící se buňky (Pardee 1974). Je využívána jako primární substrát pro tvorbu ATP a je základním zdrojem uhlíku pro biosyntézu dalších makromolekul. V nádorových buňkách je většina pyruvátu generovaného z glukosy (> 90 %) přeměněna na laktát působením laktátdehydrogenázy, kde je snadno sekretován do extracelulárního prostředí, spíše, než aby byl zcela oxidován. Přeměnou pyruvátu na laktát laktátdehydrogenázy obnovuje NAD+ potřebné k udržení glykolýzy. Tento krok je kritický pro udržení nádorového bujení (Fantin, St-Pierre & Leder 2006). Jednou z primárních metabolických změn spojených s bujením nádorových buněk je aerobní glykolýza. V nádorech a jiných proliferujících nebo vyvíjejících se buňkách se rychlost vychytávání glukosy dramaticky zvyšuje a laktát je produkován dokonce i za přítomnosti kyslíku a plně funkčních mitochondrií. Tento proces je známý jako výše uvedený Warburgův efekt (Liberti & Locasale 2016). Nádorové buňky tedy spoléhají na aerobní glykolýzu, aby spotřebovávaly glukosu

a generovaly ATP, což je rychlý, ale málo účinný metabolický proces. Aby nádorové buňky splnily požadavky na energii a biosyntézu pro progresi nádoru, přeprogramují své metabolické enzymy a transportní proteiny tak, aby usnadnily zvýšený příjem glukosy, urychlení glykolýzy a vylučování konečných metabolických produktů (Shang, Qu & Wang 2016). Počátečním krokem glykolýzy je transport glukosy přes plazmatickou membránu do cytoplazmy, což závisí na rodině glukosových transportérů (GLUT) (Macheda, Rogers & Best 2005). Mnoho důkazů ukázalo, že GLUT1-4, zejména GLUT1, jsou často aberantně exprimovány u různých typů nádorů a významně ovlivňují metabolismus glukosy (Shang, Qu & Wang 2016).

3.3.2 Metabolismus fruktosy při nádorovém bujení

Zatímco aberantní metabolismus glukosy a Warbarguv efekt jsou dobře prozkoumány, souvislost mezi nádorovým onemocněním a metabolismem fruktosy je zcela jasná. Fruktosa může být metabolizována mnoha různými způsoby. Některé z těchto metabolických drah se překrývají s cestami degradace glukosy a hrají ústřední roli v buněčném růstu a přežití. Proto není překvapivé, že fruktosa, stejně jako glukosa, může ovlivnit růst, proliferaci a přežití nádorových buněk (Krause & Wegner 2020). Fruktosa je přenášena téměř výhradně GLUT5, fruktosově specifickým transportérem bez afinity k jiným cukrům, protože typicky nemůže konkurovat glukose pro jiné transportéry GLUT ve fyziologických koncentracích. Na rozdíl od glukosy je fruktosa po vstřebání z tenkého střeva z portálního oběhu horlivě vylučována (> 70 %), což z jater činí hlavní místo metabolismu v těle (Port, Ruth & Istfan 2012). GLUT5 je nadměrně exprimován u několika typů nádorů, včetně adenokarcinomu plic, akutní myeloidní leukémie, glioblastomu, nádoru tlustého střeva, jater, plic prsu a prostaty (Krause & Wegner 2020).

3.3.3 Metabolismus galaktosy při nádorovém bujení

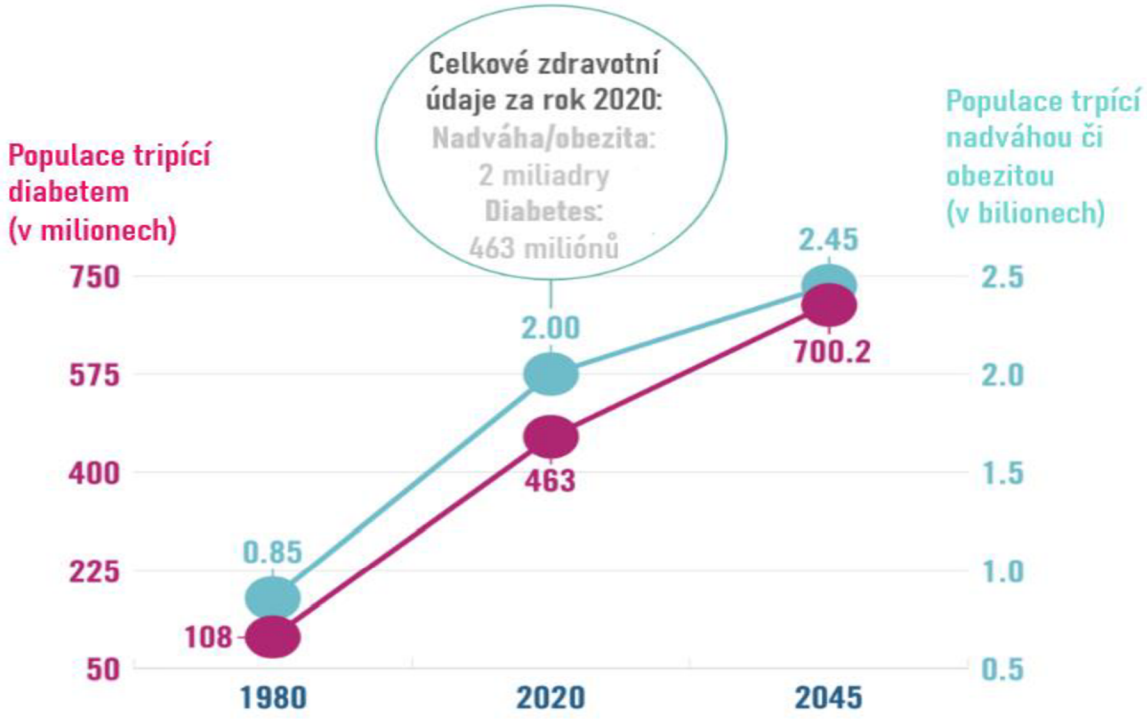
Galaktosa je živina poskytující energii a také nezbytný základní substrát pro biosyntézu mnoha makromolekul v těle. Metabolické dráhy galaktosy jsou důležité nejen pro zajištění těchto drah, ale také pro prevenci akumulace metabolitů. Problémy s metabolismem galaktosy mohou způsobit různé klinické projevy u zvířat a lidí. Bylo zjištěno, že savčí vaječníky jsou zvláště náchylné k poškození akumulací galaktosy a galaktosových metabolitů. Metabolity galaktosa-1-fosfát, galaktitol a UDP-galaktosa jsou všechny považovány za důležité v této toxicitě a navrhované mechanismy zahrnují prolínání s ovariální apoptózou a gonadotropinovou signalizací (Liu, Hale & Hughes 2000).

3.4 Vliv konzumace monosacharidů na rozvoj karcinomu

Mezi kalorická sladidla patří cukr (sacharosa), kukuřičný sirup s vysokým obsahem fruktosy (HFCS), med, melasa, krystalická fruktosa a koncentráty ovocných šťáv. Většina kalorických sladidel obsahuje fruktosu a všechna poskytují 4 kcal na gram. Nejčastěji používanými sladidly jsou rafinované cukry a HFCS, které tvoří 42–45 % přidaných kalorických sladidel v zásobování potravin v USA. Kukuřičná glukosa (dextróza) a glukosové sirupy tvoří dalších 12 % trhu s přidanými sladidly, přičemž med a jedlé sirupy (např. javorový sirup, melasa) tvoří zbývající 1 % (USDA 2008). V posledních letech se příjem cukru zvýšil.

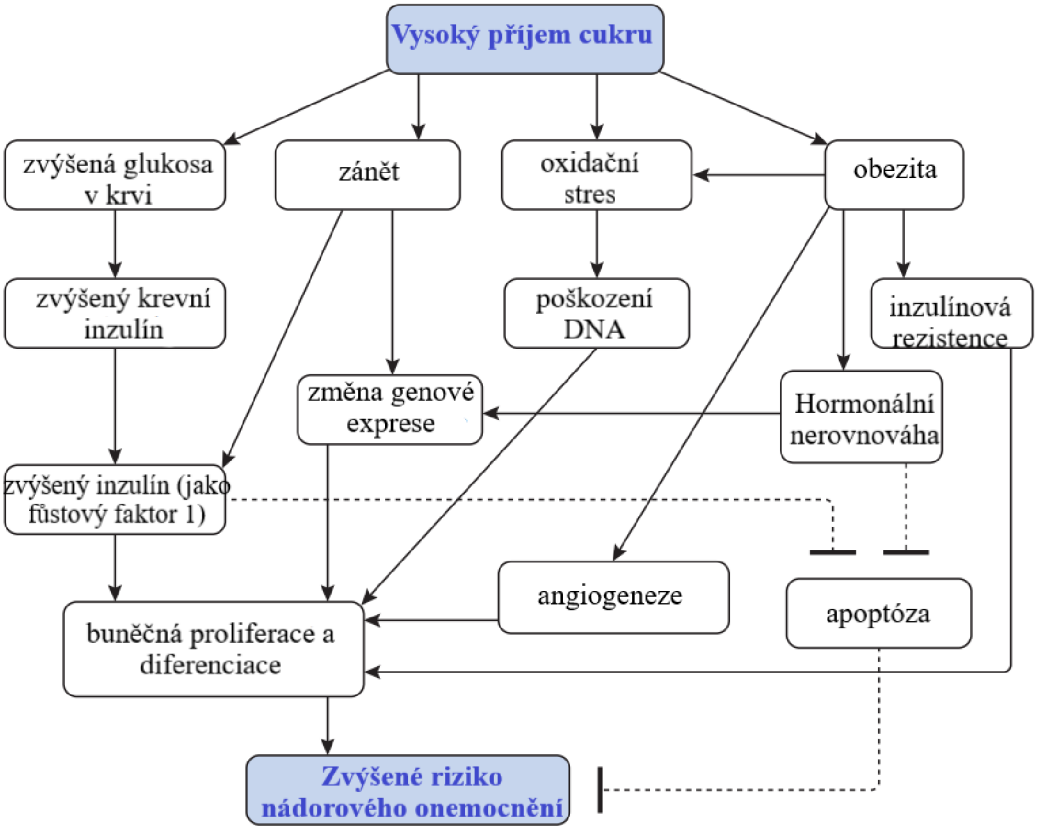
Je to především kvůli výraznému nárůstu konzumace cukrem slazených nápojů. Ty jsou většinou slazeny HFCS (obvykle 55 % fruktosy a 45 % glukosy) nebo sacharosou (polovina fruktosy a polovina glukosy (Joh et al. 2021) Ačkoli je tento rostoucí trend ve spotřebě jednoduchého cukru stále kontroverzní, pozitivně souvisí s nárůstem hmotnosti a obezitou, inzulinovou rezistencí a diabetes mellitus 2. typu a nealkoholickým ztučněním jater. Je zajímavé, že všechny tyto metabolické změny také souvisely s rozvojem hepatocelulárního karcinomu (Laguna, Alegret & Roglans 2014).

Prevalence obezity celosvětově v posledních desetiletích narůstá a stala se obrovským problémem veřejného zdraví (Obrázek 16). Důvodem je úzká souvislost mezi obezitou a stavy, jako je inzulinová rezistence, diabetes a hypertenze, které se shlukují do metabolického syndromu, a také tím, že obezita zvyšuje riziko mnoha typů karcinomu (Basen-Engquist & Chang 2011).



Obrázek 16: Celosvětový nárust onemocnění diabetu a obezity v letech 1980-2020 a předpokládaný nárust do roku 2045 (International Diabetes Federation 2020)

Prostřednictvím mechanismů, které jsou shrnuty níže (Obrázek 17) mohou cukry zvýšit riziko nádorového bujení (Makarem et al. 2018). Nadměrná výživa může podporovat karcinom jater u myší a lidí s poškozením jater způsobeným alkoholem, viry nebo karcinogeny.



Obrázek 17: Mechanismy podporující souvislost mezi cukry a rizikem karcinomu (Makarem et al. 2018)

U samců myší bylo nedávno zjištěno, že zátěž jaterních nádorů koreluje s příjmem cukru, nezávisle na příjmu tuků ve stravě a obezitě. Nicméně, ženy jsou méně náchylní k rozvoji karcinomu jater než muži a zůstává nejasné, jak výživa ovlivňuje tumorigeneze u žen. Myši krmeny stravou s vysokým obsahem cukru měly největší výskyt nádorů jater, zatímco příjem tuků ve stravě nebyl spojen s tumorigenezí (Healy et al. 2016). Dle Silvera et al. (2007), Shikany et al. (2011) a Tasevska et al. (2012), kteří zkoumali ve svých studiích vztah celkového cukru a rizika nádorového bujení u žen neprokázali žádnou souvislost. Naproti tomu, kohorta Evropského prospektivního výzkumu nádorového onemocnění a výživy naznačuje o 36 % vyšší riziko vzniku karcinomu na 50 g zvýšeného celkového příjmu cukru (Cust et al. 2007). Celková spotřeba cukru, fruktosy nebo ruktózou nebyla spojena s rizikem leukémie, nicméně u žen je riziko tohoto onemocnění o 60 % vyšší, díky zvýšenému příjmu cukru (Tasevska et al. 2012). Další studie uvádějí minimální riziko pro celkových příjem cukru a ruktózou ve vztahu ke karcinomu trávicího traktu (Heinen et al. 2008; Howarth et al. 2008; Higginbotham et al.2004 and Jiao et al. 2009). Dle Fedirko et al. (2013) však cukr může mít o 88 % škodlivý dopad na

riziko hepatocelulárního karcinomu. Celkově vzato, většina epidemiologických studií naznačuje nulovou souvislost mezi celkovými cukry a ruktózou ve vztahu vzniku karcinomu, i když se asociace u žen lišily. Ve své nejnovější zprávě také World Cancer Research Fund International uvedl důkazy, které nebyly dostatečné pro spojení cukru se vznikem karcinomu (WCRF/AICR 2018). Nicméně slazené nápoje, které řadíme mezi hlavní zdroje přidaného cukru, byly nejvíce prozkoumávaným zdrojem a několik studií naznačuje zvýšené riziko (Makarem et al. 2018; Larsson et al. 2016; Nomura et al. 2016; Romanos-Nanclares et al. 2019; Navarrete-Muñoz et al. 2016). Zejména studie od Chazelas et al. (2019) ukázala, že slazené nápoje jsou spojeny s vyšším rizikem karcinomu prsu. K tomuto druhu přispívají také přidané a volné cukry z mléčných výroků a dezertů (Debras et al. 2020). Cukry, které se vyskytují v přirozené struktuře celého ovoce a zeleniny, stejně jako ty z mléka (laktosa), nejsou zařazeny do kategorie volných cukrů (WHO 2015). Dle Pepin et al (2019) prospěšné složky v ovoci kompenzují negativní účinky na riziko karcinomu. Závěrem lze říct, že důkazy zabývající se dopadem cukrů na specifické druhy karcinomu jsou stále velmi omezené a většinou protichůdné (Debras et al. 2020). Zůstává nejasné, jak může příjem sacharidů ovlivnit výskyt karcinomu v běžné populaci. Metaanalýzy prospektivních studií do značné míry uvádějí nulovou souvislost mezi příjmem sacharidů a výskytem karcinomu. Ačkoli tyto výsledky nenaznačují žádný zásadní vliv celkových sacharidů, nelze vyloučit možnost, že specifické skupiny sacharidů nebo potraviny obsahující sacharidy mohou ovlivnit riziko nádorového bujení. Mezi nimi cukr získává stále větší pozornost díky svému známému účinku na přibírání na váze a prokázanému spojení cukrem slazených nápojů se zdravím. Vzhledem k důležité roli obezity a metabolických poruch u karcinomu je rozumné předpokládat, že vyšší příjem cukru může zvýšit riziko (Makarem et al. 2018).

3.4.1 Vliv konzumace glukosy na rozvoj karcinomu

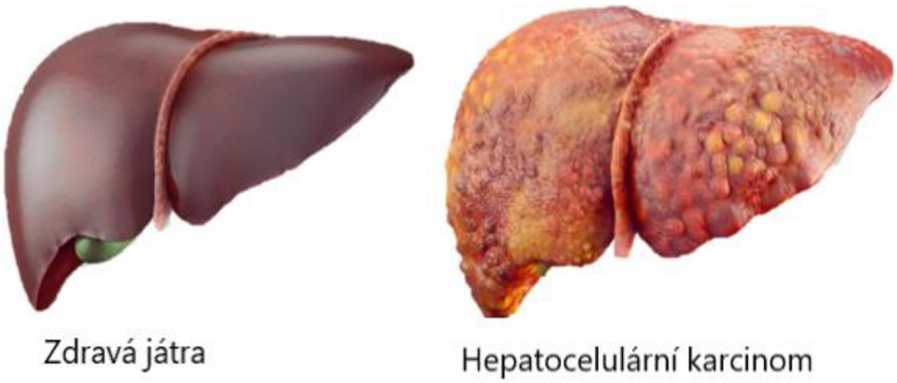
Jak již byl zmíněno výše, glukosa je součástí HCFS. Zastoupení je ovšem menší než fruktosy, proto se vliv na rozvoj karcinomů připisují spíše jí. Transportéry (GLUT) jsou mediátory transportu glukosy přes plazmatickou membránu do cytosolu (Medina & Owen 2002). Hlavní glukosový transportér pro příjem glukosy u karcinomu prsu je GLUT1 a má vysokou afinitu ke glukose ve srovnání s jinými GLUT. Nadměrná exprese GLUT1 u tohoto typu karcinomu je spojena s vysokou proliferativní aktivitou a špatnou prognózou (Adekola, Rosen & Shanmugam 2012). Také vysoká exprese GLUT1 a / nebo GLUT3 je spojena se špatným přežitím u několika typů, jako je karcinom prsu a plic. GLUT 5 má důležitou roli v tumorigenezi a jeho nadměrná exprese byla prokázána u karcinomu prsu, ledvinových buněk a karcinomu prostaty (Flavahan et al. 2013; Jun Chai et al. 2017). U karcinomu močového měchýře je GLUT3 nadměrně exprimován u svalově invazivních nádorů ve srovnání s neinvazivními nádory (Han et al. 2017).

3.4.1.1 Karcinom jater

Karcinom jater je šestým nejčastějším a třetí hlavní příčinou úmrtí na celém světě v roce 2020Primární karcinom jater zahrnuje hepatocelulární karcinom (75 % - 85 % případů) a intrahepatální cholangiokarcinom (10 % -15 %), stejně jako další vzácné typy (Sung et al. 2021). Počáteční stádia obvykle nevyvolávají příznaky, takže onemocnění je obecně pokročilé,

když je diagnostikováno. Míra přežití je nízká. Rizikové faktory pro rozvoj onemocnění jsou alkoholické nápoje, obezita či potraviny kontaminované aflatoxiny (WCRF 2018).

Nejběžnějším typem je tedy hepatocelulární karcinom (HCC) (Obrázek 18), jehož incidence celosvětově narůstá, většinou kvůli chronické virové hepatitidě B (Philips et al. 2021). HCC byl uznáván jako hlavní příčina úmrtí u pacientů s cirhózou a očekává se, že jeho incidence v budoucnu poroste. Vyvíjí se ve vícestupňovém procesu, ve většině případů na pozadí poškozených jater (Mossenta et al. 2020).



Obrázek 18: Rozdíl mezi zdravými játry a játry s karcinomem (Jayaraman & Chari 2016)

Hlavními rizikovými faktory HCC jsou chronická infekce virem hepatitidy B nebo virem hepatitidy C, potraviny kontaminované aflatoxiny, vysoký příjem alkoholu, nadměrná tělesná hmotnost, diabetes 2. typu a kouření (Sung et al. 2021). U HCC je exprese GLUT2 vyšší, než u jiných GLUT a silná exprese koreluje se špatným celkovým přežitím (Kim et al. 2017). Dle Amann et al. (2009) a Daskalow et al. (2009) i hladiny proteinu GLUT1 byly významně up-regulovány u, a to hraje kritickou roli v transportu glukosy, glykolýze a progresi nádoru v buňkách HCC. Aktivace dráhy glykolýzy v nádorových buňkách poskytuje nejen dostatek ATP pro progresi nádoru, ale také produkuje kyselé vedlejší produkty, jako je laktát. Aby se zabránilo apoptóze způsobené akumulací kyselin v buňkách, jsou monokarboxylátové transportéry v nádorových buňkách up-regulovány, aby se urychlil export laktátu do extracelulárního prostředí (Shang, Qu & Wang 2016).

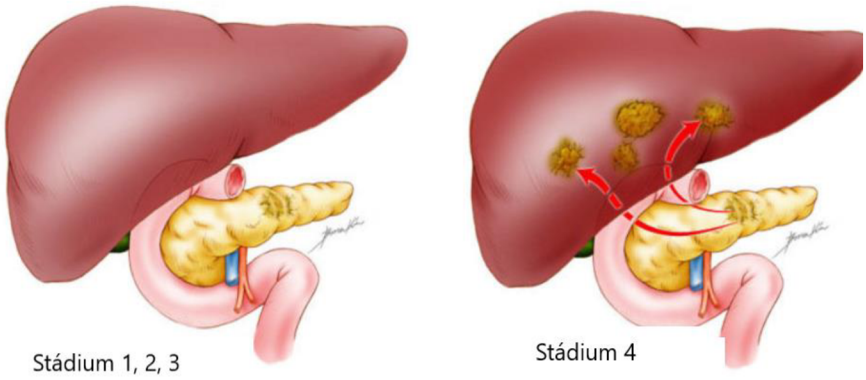
3.4.2 Vliv konzumace fruktosy na rozvoj karcinomu

Historicky byla fruktosa konzumována v malých množstvích (<20 g/den) především z ovoce nebo medu; ale od zavedení HFCS na konci 60. let se spotřeba rafinované fruktosy ztrojnásobila (Tappy & Le 2010). HFCS je univerzální, nákladově efektivní sladidlo potravin a nápojů. Údaje o složení ukázaly, že převládající forma HFCS používaná v potravinářském průmyslu je velmi podobná sacharose, tvoří ji asi 55 % fruktosy a 45 % glukosy (White 2008). Kaloricky slazené nápoje jsou významným zdrojem tohoto sirupu v americké stravě. Byly spojovány s nadměrnou spotřebou kalorií a přírůstkem hmotnosti u zvířat a lidí, stejně jako s dalšími nepříznivými zdravotními důsledky. Zdá se, že tělo nekompenzuje kalorie navíc z nápojů, stejně jako z polévek nebo pevných potravin (Bray, Nielsen & Popkin 2004). Jiné typy karcinomu mohou být také zprostředkovány fruktózou. Například zvýšení exprese GLUT5

bylo spojeno se špatnou prognózou u pacientů s plicním adenokarcinomem (Weng et al. 2018). Dle Goncalves et al. (2019) množství fruktosy v 350 ml slazeném nápoji může přispět k růstu karcinomu střev u myší. Zjistili, že i malé množství fruktosy (~ 3 % celkového denního kalorického příjmu) způsobilo růst nádoru spojený s produkcí laktátu, aktivací fosfofruktokinázy a indukcí GLUT5. Fruktosa tedy může být přednostně metabolizována pod stav s nízkým obsahem kyslíku pro urychlení využití glukosy a vykazuje zřetelné účinky, včetně produkce kyseliny močové a laktátu jako hlavních vedlejších produktů. Zejména kyselina močová podporuje Warburgův efekt tím, že přednostně snižuje mitochondriální dýchání a zvyšuje aerobní glykolýzu, která může pomoci metastázám (Nakagawa et al. 2020).

3.4.2.1 Karcinom slinivky břišní

Karcinom slinivky břišní (Obrázek 19) je celosvětově 12. nejčastějším typem nádorového onemocnění. V roce 2020 bylo zaznamenáno asi 495 773 případů, což představuje přibližně 2 % z celkového počtu. Výskyt je o něco vyšší u mužů než u žen. Tento typ nádoru je téměř vždy smrtelný a je sedmý nejčastější co se týče úmrtí (WCRF 2020).



Obrázek 19: Karcinom slinivky břišní (Johns Hopkins Pathology 2022)

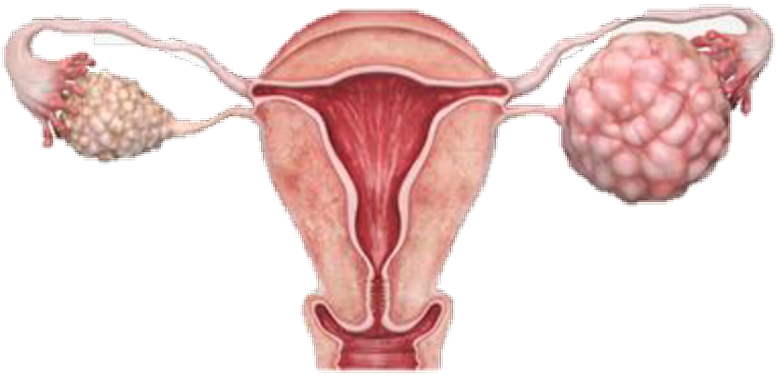
Mezi hlavní rizika spadá špatné stravování a s tím spojená obezita, kouření a rodinná anamnéza (WCRF 2018). Karcinom slinivky břišní je obtížné diagnostikovat v raném stadiu, přičemž u velké většiny zhoubných nádorů bylo zjištěno, že jsou již metastatické v době počáteční diagnózy. Pouze 9,7 % karcinomu pankreatu je v době diagnózy v lokálním stadiu. Příznaky tohoto onemocnění mohou zahrnovat ztrátu hmotnosti, žloutenku, malabsorpci, bolest, dyspepsii a nevolnost; mnoho pacientů je však asymptomatických a nebyly zjištěny žádné včasné varovné příznaky karcinomu slinivky břišní (National Cancer Institute 2018). Mezi známé rizikové faktory patří kouření cigaret, vysoký index tělesné hmotnosti a nedostatek fyzické aktivity, cukrovka a chronická pankreatitida (Talamini et al. 1999; Huxley et al. 2005; Michaud et al. 2001). Bylo provedeno mnoho studií, které naznačují souvislost rozvojem karcinomu slinivky břišní s konzumací fruktosy. Dle Michaud et al. (2002); Larsson et al. (2006) a Schernhammer et al. (2005) by fruktosa z potravy mohla být rizikem pro karcinom slinivky břišní, a tento názor byl později podpořen zjištěním, že koncentrace fruktosy v séru byla také vyšší u pacientů s tímto onemocněním než u zdravých pacientů (Hui et al. 2009).

3.4.3 Vliv konzumace galaktosy na rozvoj karcinomu

Galaktosa je všudypřítomná jak u zvířat, tak u rostlin, kde je důležitou součástí lipidů buněčných membrán. Navzdory značnému množství galaktosy v potravinách, jako jsou fíky, hrozny a hrách, zůstávají mléčné výrobky nejběžnějším zdrojem galaktosy ve stravě (Liu, Hale & Hughes 2000). Ve srovnání s mlékem jiných druhů je lidské mléko považováno za jedinečné, pokud jde o jeho obsah cukru. Obsahuje 55–70 g/l laktosy a 5,0–8,0 g/l komplexních oligosacharidů. Existují více než 100 různých oligosacharidových struktur v lidském mléce, z nichž hlavní složkou je galaktosa (Boehm & Stahl 2007). Je zajímavé, že galaktose byla věnována pozornost pouze ve vztahu karcinomu vaječníků.

3.4.3.1 Karcinom vaječníků

Karcinom vaječníku (Obrázek 20) je 18. nejčastější typem u obou pohlaví, u žen osmí nejčastější. V roce 2021 bylo v USA diagnostikováno odhadem 313 959 nových případů karcinomu vaječníků a 13 770 žen na toto onemocnění zemřelo (WCRF 2020).



Obrázek 20: Zdravý vaječník (vlevo) a karcinom vaječníku (vpravo) (University of Turku 2020)

Téměř všechny benigní a maligní nádory vaječníků vznikají z jednoho ze tří typů buněk: epiteliálních, stromálních a zárodečných buněk. Ve vyspělých zemích je více než 90 % zhoubných nádorů vaječníků epiteliálního původu, 5–6 % nádorů tvoří pohlavní stromální buňky a 2–3 % jsou nádory ze zárodečných buněk (Sankaranarayanan & Ferlay 2006). Časný vznik nádoru často nevyvolává žádné příznaky. Ty mohou být způsobeny i jinými, méně závažnými stavy. V době, kdy je karcinom vaječníků považován za možnou příčinu těchto příznaků, se obvykle již rozšířil. Mezi nejčastější příznaky řadíme nadýmání, bolest pánve nebo břicha, potíže s jídlem nebo rychlý pocit sytosti či častá frekvence močení (ACS 2018). Nejdůležitějším rizikovým faktorem kromě věku je silná rodinná anamnéza karcinomu prsu nebo vaječníků. Ženy, které mají určité dědičné mutace, jsou vystaveny zvýšenému riziku. Mezi další zdravotní stavy a charakteristiky spojené se zvýšeným rizikem patří endometriózy nebo zánětlivé onemocnění pánve a vysoká výška v dospělosti. Mezi modifikovatelné faktory spojené se zvýšeným rizikem řadíme hormonální terapii v menopauze a nadměrná tělesná hmotnost. Mezi faktory spojené s nižším rizikem řadíme těhotenství, podvázání nebo odstranění vejcovodů (salpingektomie) a užívání perorální antikoncepce (Siegel et al. 2021). Studie na zvířatech naznačují, že galaktosa může být toxická pro ovariální buňky, ale výsledky

epidemiologických studií, které zkoumaly riziko karcinomu vaječníků a příjem mléka a/nebo laktosy, jsou smíšené (Liu, Hale & Hughes 2000). Dle Cramer et al. (1989) je příjem laktosy a galaktosy pozitivní, a naopak aktivita hlavního enzymu v metabolismu galaktosy galaktosa-1-fosfát uridyltransferáza (GALT) souvisí s rizikem karcinomu kvůli zvýšené hladině gonadotropinů. Toto tvrzení ve své novější studii ovšem vyvrátili (Cramer et al. 2000). Byla provedena rozsáhlá studie, kde jedinci konzumující více než 250 g/den mléka měli o 15 % snížené riziko rozvoje kolorektálního karcinomu ve srovnání s těmi, kteří konzumovali <70 g/den (Cho et al. 2004). Ochranný vliv může mít příjem zeleniny a do jisté míry i konzumace celozrnných potravin a nízkotučného mléka (Schulz et al. 2004).

4 Závěr

Konzumace potravin s přidanými cukry a slazených nápojů se rok od roku zvyšuje. V dnešní době má velké množství glukosy a fruktosy, obsažené ve stravě, za následek enormní nárust populace s nadváhou, obezitou, diabetem či nádorovým onemocněním. Přímý vliv samotného cukru na rozvoj karcinomu není zcela jasný. V metabolismu glukosy při nádorovém onemocnění dochází ke změnám a to takovým, že nádorové buňky využívají přednostně glykolýzu oproti jiným drahám. Zda samotná glukosa způsobuje bujení nebylo jednoznačně prokázáno. Některé z nalezených studií ovšem naznačují souvislosti nadměrné konzumace glukosy s rozvojem hepatocelulárního karcinomu. Slazené nápoje jsou nejčastěji slazeny pomocí kukuřičného sirupu, který obsahují více než polovinu fruktosy. Jelikož její chuť je velmi sladká, přidává se často jako sladidlo do velkého množství potravinových výrobků. Do této chvíle nebylo jasně prokázáno, zda má přímo fruktosa za následek rozvoj karcinomu nebo celkově konzumace vysoce kalorických potravin. Nicméně byla potvrzena souvislost karcinomu slinivky břišní s vyšším příjmem fruktosy. Pro spojení galaktosy se vznikem karcinomu nebylo do této doby publikováno větší množství jasně prokazatelných studií. Jediný nalezený vliv galaktosy je spojen s karcinomem vaječníků.

Ze všech uvedených studií je těžké vyvodit jeden komplexní a jednoznačný závěr, který by pojednával o riziku a vlivu konzumace monosacharidů na rozvoj karcinomu. Jisté studie objevily řadu souvislostí, mnoho dalších však tyto souvislosti vyvrátilo. Je důležité podrobněji prozkoumat, zda má na rozvoj nádorového onemocnění větší vliv konzumace jednoduchých cukrů nebo výrobky tyto cukry obsahující. Z přestudované literatury je patrné, že vetší vliv má špatné stravování dnešní doby. Proto by se lidé měli vyhnout cukrovinkám, stravování ve fast foodech, energetickým, slazeným nápojům a ve větší míře i ovocným šťávám. Ovoce samotné může mít prospěšný dopad na naše zdraví, protože obsahuje velké množství vitamínů a vlákniny. Zastoupení fruktosy je ovšem neopomenutelné, proto se doporučuje konzumovat 1 až 2 kusy denně.

5 Literatura

1. Adams JM, Cory S. 2007. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. Oncogene **26**:1324–1337. DOI: 10.1038/sj.onc.1210220.

2. Adekola K, Rosen ST, Shanmugam M. 2012. Glucose transporters in cancer metabolism. Current Opinion in Oncology **24**: 650–654. DOI: 10.1097/cco.0b013e328356da72.

3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raf-f M, Roberts K, Walter P. 2002. Molecular biology of the cell, 4th ed. Garland Science. New York

4. Amann T, et al. 2009. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. The American journal of pathology **174**: 1544–1552.

5. American Cancer Society. 2018. Sings and sympltoms of Ovarian cancer. ACS. Available from: https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and- symptoms.html (accessed March 3 2022)

6. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. 2005. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. Current Opinion in Genetics and Development **15**:102–111. DOI: 10.1016/j.gde.2004.12.005.

7. Basen-Engquist K, Chang M. 2011. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. Current oncology reports. **13**: 71–76. DOI: 10.1007/s11912-010-0139-7.

8. Batterham RL, et al. 2003. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism **88**: 3989–3992.

9. Bártová J. 2021. Přehled patologie. Karolinum. Praha.

10. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. 2004. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. Nature **432**: 332–337.

11. Blasco MA. 2005. Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. Nature Reviews Genetics **6**: 611–622.

12. Boehm G, Stahl B. 2007. Oligosaccharides from milk. Journal of Nutrition **137:** 847–849.

13. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. 2004. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. The American Journal of Clinical Nutrition **79**: 537-43. DOI: 10.1093/ajcn/79.4.537.

14. Brissova M, et al. 2005. Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy. Journal of Histochemistry & Cytochemistry **53**: 1087–1097.

15. Bruce A, et al. 2008. Molecular biology of the cell. Garland Science. New York.

16. Chandra R, Liddle RA. 2009. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. Current opinion in gastroenterology **25**: 441–446. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32832e9c41.

17. Chazelas E, et al. 2019. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet- Santé prospective cohort. BMJ (Clinical research ed) **366**. DOI: 10.1136/bmj.l2408.

18. Cheng N, et al. 2008. Transforming Growth Factor-B Signaling-Deficient Fibroblasts Enhance Hepatocyte Growth Factor Signaling in Mammary Carcinoma Cells to Promote Scattering and Invasion. Molecular Cancer Research **6**: 1521–1554. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2203.

19. Cho E, et al. 2004. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: A pooled analysis of 10 cohort studies. Journal of the National Cancer Institute **96**: 1015-1022. DOI: 10.1093/jnci/djh185.

20. Clemens RA, et al. 2016. Functionality of Sugars in Foods and Health. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety **15**: 433–470. DOI:10.1111/1541-4337.12194.

21. Coelho AI, Berry GT, Rubio-Gozalbo ME. 2015. Galactose metabolism and health. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care **18**: 422–427. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000189.

22. Cramer DW, et al. 1989. Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. The Lancet **334**: 66-71.

23. Cramer DW, et al. 2000. A case-control study of galactose consumption and metabolism in relation to ovarian cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention **9**: 95-101.

24. Cui SW, Wang Q. 2005. Food Carbohydrates: Chemistry, Physical Properties, and Applications. CRC Press. Boca Raton.

25. Cust AE, et al. 2007. Dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and endometrial cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. American journal of epidemiology **166**: 912–923. DOI: 10.1093/aje/kwm161.

26. Daskalow et al. 2009. Distinct temporospatial expression patterns of glycolysis-related proteins in human hepatocellular carcinoma. Histochem cell biol **132**: 21-31. DOI: 10.1007/s00418-009-0590-4.

27. Debras C, et al. 2020. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. The American journal of clinical nutrition **112**: 1267– 1279. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa246.

28. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. 2006. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. Cancer cell **9**: 425–434.

29. FedirkoV, et al. 2013. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. Annals of Oncology **24**: 543–553. DOI: 10.1093/annonc/mds434.

30. Fidler IJ. 2003. The pathogenesis of cancer metastasis: The 'seed and soil' hypothesis revisited. Nature Reviews Cancer **3**: 453–458.

31. Flavahan WA, et al. 2013. Brain tumor initiating cells adapt to restricted nutrition through preferential glucose uptake. Nature Neuroscience **16**: 1373–1382.

32. Freychet L, et al. 1988. Effect of intranasal glucagon on blood glucose levels in healthy subjects and hypoglycaemic patients with insulin-dependent diabetes. The Lancet **331**: 1364– 1366.

33. Galant AL, Kaufman RC, Wilson JD. 2015. Glucose: Detection and analysis. Food Chemistry **188**: 149–160. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.04.071

34. Garber K. 2006. Energy deregulation: licensing tumors to grow. Science **312**: 1158–1159.

35. Georgi G, et al. 2013. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. The American journal of clinical nutrition **98**: 578-585. DOI: 10.3945/AJCN.112.039065.

36. Göke B. 2008. Islet cell function: α and β cells – Partners towards normoglycaemia. International Journal of Clinical Practice **62**: 2–7. DOI: 10.1111/J.1742-1241.2007.01686.X.

37. Goncalves MD, et al. 2019. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. Science **363**: 1345–1349.

38. Han AL, et al. 2017. Fibulin-3 promotes muscle-invasive bladder cancer. Nature Publishing Group **36**: 5243–5251. DOI: 10.1038/onc.2017.149.

39. Hanahan D, Folkman J. 1996. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell **86**: 353–364.

40. Hanahan D, Weinberg RA. 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell **100**: 57-70.

41. Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) "Hallmarks of cancer: the next generation. Cell **144**: 646–674.

42. Hauge-Evans AC, et al. 2009. Somatostatin secreted by islet delta-cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function. Diabetes. **58**: 403–411. DOI: 10.2337/DB08-0792.

43. Healy ME, et al. 2016. Dietary sugar intake increases liver tumor incidence in female mice. Scientific Reports **6**: 22292. DOI: 10.1038/srep22292.

44. Heinen MM, et al. 2008. Glycemic load, glycemic index, and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study 1,2. The American Journal of Clinical Nutrition. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article/87/4/970/4633294 (accessed April 6 2022).

45. Higginbotham S. et al. 2004. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. Journal of the National Cancer Institute **96**: 229–233. DOI: 10.1093/jnci/djh020.

46. Hofmanová J. 2013. Genotoxicita a karcinogeneze. Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity. Brno. Available from: https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/01_nador.html (accessed: February 20 2022).

47. Howarth NC, et al. 2008. The association of glycemic load and carbohydrate intake with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. The American journal of clinical nutrition **88**:1074-1082. DOI: 10.1093/ajcn/88.4.1074.

48. Hui H, et al. 2009. Direct spectrophotometric determination of serum fructose in pancreatic cancer patients. Pancreas **38**: 706–712. DOI: 10.1097/mpa.0b013e3181a7c6e5.

49. Huxley R, et al. 2005. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. British journal of cancer **92**: 2076–2083. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602619.

50. International Diabetes Federation 2020. Obesity and Diabetes in the world .A Mansia Biotech. Available from: https://www.a-mansia.com/obesity-and-diabetes-in-the-world (accessed March 31 2022).

51. Jayaraman V, Chari S. 2016. Liver cancer/ Cancer of liver. Medindia. Available from: https://www.medindia.net/patients/patientinfo/liver-cancer.htm#what-is-the-function-of-the-liver (accessed March 23, 2022).

52. Jiang H, et al. 2021. Fructose and fructose kinase in cancer and other pathologies. Journal of Genetics and Genomics **48**: 531–539. DOI: 10.1016/J.JGG.2021.06.006.

53. Jiao L, et al. 2009. Glycemic Index, Carbohydrates, Glycemic Load, and the Risk of Pancreatic Cancer in a Prospective Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**: 1144–51. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1135.

54. Joh HK, et al. 2021. Simple Sugar and Sugar-Sweetened Beverage Intake During Adolescence and Risk of Colorectal Cancer Precursors. Gastroenterology **161**: 128-142.

55. Johns Hopkins Pathology. 2022. Stage & Grade – Pancreatic Cancer. Pathology. Available from: https://pathology.jhu.edu/pancreas/stage-grade (accessed March 23, 2022).

56. Jones RG, Thompson CB. 2009. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. Genes & Development **23**: 537-548. DOI: 10.1101/gad.1756509.

57. Jun Chai Y, et al. 2017. Upregulation of SLC2 (GLUT) family genes is related to poorsurvival outcomes in papillarythyroid carcinoma: Analysis of datafrom The Cancer Genome Atlas. Surgery **161**: 188–194. DOI: 10.1016/j.surg.2016.04.050.

58. Karlson P 1971. Základy biochemie. Academia. Praha

59. Katsuura G, Asakawa A, Inui A. 2002. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. Peptides **23**: 323–329. DOI: 10.1016/S0196-9781(01)00604-0.

60. el Khadem H. 1988. Carbohydrate Chemistry: Monosaccharides and Their Oligomers. Academic Press. Washington D.C.

61. Khan A, Pessin J. 2002. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. Diabetologia **45**: 1475–1483. DOI: 10.1007/S00125-002-0974-7.

62. Kim YH, et al. 2017. SLC2A2 (GLUT2) as a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma. Oncotarget **8**: 68381–68392. DOI: 10.18632/oncotarget.20266.

63. Krause N, Wegner A. 2020. Fructose Metabolism in Cancer. Cells. **9**: 2635. DOI: 10.3390/cells9122635.

64. Laguna JC, Alegret M, Roglans N. 2014. Simple Sugar Intake and Hepatocellular Carcinoma: Epidemioogical and Mechanistic Insight. Nutrients **6**: 5933. DOI: 10.3390/nu6125933.

65. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. 2006. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. The American journal of clinical nutrition **84**: 1171–1176. DOI: 10.1093/ajcn/84.5.1171.

66. Larsson SC, Giovannucci EL, Wolk A. 2016. Sweetened Beverage Consumption and Risk of Biliary Tract and Gallbladder Cancer in a Prospective Study. Journal of the National Cancer Institute **108**: 125. DOI:1 0.1093/jnci/djw125.

67. Liberti MV, Locasale JW. 2016. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells. Trends in biochemical sciences **41**: 211–218. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.

68. Liu G, Hale GE, Hughes CL. 2000. Galactose metabolism and ovarian toxicity. Reproductive Toxicology **14**: 377–384. DOI: 10.1016/S0890-6238(00)00096-4.

69. Lobo NA, et al. 2007. The biology of cancer stem cells. Annual Review of Cell and Developmental Biology **23**: 675–699. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104154.

70. Macheda ML, Rogers S, Best JD. 2005. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. Journal of cellular physiology **202**: 654–662. DOI: 10.1002/JCP.20166.

71. Makarem N, et al. 2018. Consumption of Sugars, Sugary Foods, and Sugary Beverages in Relation to Adiposity-Related Cancer Risk in the Framingham Offspring Cohort (1991-2013). Cancer prevention research **11**: 347–358. DOI: 10.1158/1940-6207.capr-17-0218.

72. Makarem N, et al. 2018. Consumption of Sugars, Sugary Foods, and Sugary Beverages in Relation to Cancer Risk: A Systematic Review of Longitudinal Studies. Annual review of nutrition **38**: 17–39. DOI: 10.1146/annurev-nutr-082117-051805.

73. Medina RA, Owen GI. 2002. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. Biol Res **35**: 9-26. DOI: 10.4067/s0716-97602002000100004.

74. Michaud DS, et al. 2001. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA **286**: 921–929. DOI: 10.1001/jama.286.8.921.

75. Michaud DS, et al. 2002. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. Journal of the National Cancer Institute **94**: 1293–1300. DOI: 10.1093/jnci/94.17.1293.

76. Mikeš V. 1997. Základní pojmy z biochemie. Katedra biochemie PřF Masarykovy Univerzity. Brno. Available from: http://orion.chemi.muni.cz/zakladni_pojmy_z_biochemie/page0110.htm (accessed February 15 2022).

77. Miller ME. 2016. Cancer. Momentum Press. New York.

78. Mills S, et al. 2011. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. International Dairy Journal **21**: 377–401. DOI: 10.1016/j.idairyj.2010.12.011.

79. Mossenta M, et al. 2020. Glucose Metabolism and Oxidative Stress in Hepatocellular Carcinoma: Role and Possible Implications in Novel Therapeutic Strategies. Cancers **12**: 1–30. DOI: 10.3390/cancers12061668.

80. Mourek J. 2012. Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů. GRADA. Praha.

81. Musu T. 2018. Cancer and work: understanding occupational cancers and taking action to eliminate them. ETUI. Brussels

82. National Cancer Institute. 2018. Cancer stat facts: Pancreatic cancer. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html (accessed April 1 2022)

83. Nagy JA, et al. 2010. Heterogeneity of the tumor vasculature. Seminars in Thrombosis and Hemostasis **36**: 321–331. DOI: 10.1055/S-0030-1253454.

84. Nakagawa T, et al. 2020. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth. Cancer & Metabolism **8**: 16. DOI: 10.1186/s40170-020-00222-9.

85. Nathan AJ, Scobell A. 2019. Lehninger Principles of Biochemistry: 7th International Edition. W.H. Freeman. New York.

86. Navarrete-Muñoz EM, et al. 2016. Sweet-beverage consumption and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. The American journal of clinical nutrition **104**: 760–768. DOI: 10.3945/ajcn.116.130963.

87. Nomura SJO, et al. 2016. Adherence to diet, physical activity and body weight recommendations and breast cancer incidence in the Black Women's Health Study. International journal of cancer **139**: 2738–2752. DOI: 10.1002/ijc.30410.

88. Panno J. 2005. Cancer therapies In: Cancer-The Role of Genes, Life style and Environment. Facts on File. New York.

89. Pardal R, Clarke, MF, Morrison SJ. 2003. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. Nature Reviews Cancer **3**: 895–902. DOI: 10.1038/nrc1232.

90. Pardee AB. 1974. A restriction point for control of normal animal cell proliferation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **71**: 1286– 1290. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1286.

91. Park YK, Yetley EA. 1993. Intakes and food sources of fructose in the United States. American Journal of Clinical Nutrition **58**: 737-747. DOI: 10.1093/ajcn/58.5.737 s.

92. Patel C, et al. 2015. Transport, metabolism, and endosomal trafficking-dependent regulation of intestinal fructose absorption. The FASEB Journal **29**: 4046–4058. DOI: 10.1096/fj.15- 272195.

93. Patel VB. 2019. Molecular Nutrition: Carbohydrates. Molecular nutrition series. San Diego.

94. Pepin A, Stanhope KL, Imbeault P. 2019. Are Fruit Juices Healthier Than Sugar-Sweetened Beverages. Nutrients. **11**:1006 DOI: 10.3390/nu11051006.

95. Philips CA, et al. 2021. Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update. Cureus e19274. DOI: 10.7759/cureus.19274.

96. Port AM, Ruth MR, Istfan NW. 2012. Fructose consumption and cancer: Is there a connection. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity **19**: 367–374. DOI: 10.1097/med.0b013e328357f0cb.

97. Pourrahmat MM, et al. 2021. Health state utility values by cancer stage: a systematic literature review. European Journal of Health Economics **22**: 1275–1288. DOI: 10.1007/S10198-021- 01335-8.

98. Powar C.B., Chatwal G.R. 2011. Biochemistry. Himalaya Publishing House. Mumbai.

100. Qin W, et al. 2017. Nanomaterials in Targeting Cancer Stem Cells for Cancer Therapy. Frontiers in pharmacology **8**: 1. DOI: 10.3389/fphar.2017.00001.

101. Reya T, et al. 2001. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 2001: **414**: 105–111. DOI: 10.1038/35102167.

102. Roubík L, el at. 2018. Moderní výživa ve fitness a silových sportech. Erasport. Praha.

103. Röder PV, et al. 2016. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. Experimental & molecular medicine e219. DOI: 10.1038/emm.2016.6.

104. Romanos-Nanclares A, et al. 2019. Sugar-sweetened beverage consumption and incidence of breast cancer: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. European journal of nutrition **58**: 2875–2886. DOI: 10.1007/S00394-018-1839-2.

105. Sankaranarayanan R, Ferlay J. 2006. Worldwide burden of gynaecological cancer: The size of the problem. Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. **20**: 207-225. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2005.10.007.

106. Schernhammer ES, et al. 2005. Sugar-Sweetened Soft Drink Consumption and Risk of Pancreatic Cancer in Two Prospective Cohorts. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **14**: 2098- 2105. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-05-0059.

107. Schulz M, et al. 2004. Dietary determinants of epithelial ovarian cancer: A review of the epidemiologic literature. Nutrition and Cancer **50**: 120-140. DOI: 10.1207/s15327914nc5002_2.

108. Shang RZ, Qu SB, Wang DS. 2016. Reprogramming of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma: Progress and prospects. World J Gastroenterol **22**: 9933–9943. DOI: 10.3748/wjg.v22.i45.9933.

109. Sheldon J. 2022. Gluconeogenesis. TeachMePhysiology. Available from: https://teachmephysiology.com/biochemistry/atp-production/gluconeogenesis (accessed March 31 2022).

110. Shikany JM, et al. 2011. Dietary Glycemic Load, Glycemic Index, and Carbohydrate and Risk of Breast Cancer in the Women's Health Initiative. Nutrition and cancer **63**: 899. DOI: 10.1080/01635581.2011.587227.

111. Siegel RL, et al. 2021. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians **71**: 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.

112. Silvera SAN, et al. 2007. Glycaemic index, glycaemic load and ovarian cancer risk: a prospective cohort study. Public health nutrition **10**: 1076–1081. DOI: 10.1017/S1368980007696360.

113. Skoumalová A. 2009. Metabolismus pentóz, glykogenu, fruktózy a galaktózy. Slidetodoc. Available from: https://slidetodoc.com/metabolismus-pentz-glykogenu-fruktzy-a-galaktzy- alice-skoumalov-3 (accessed November 30 2021).

114. Sung H, et al. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians **71**: 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

115. Talamini G, et al. 1999. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. The American journal of gastroenterology **94**: 1253–1260. DOI: 10.1111/J.1572-0241.1999.01075.x.

116. Tappy L, Le KA. 2010. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. Physiological reviews **90**: 23–46. DOI: 10.1152/physrev.00019.2009.

117. Tasevska N, et al. 2012. Sugars in diet and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. International journal of cancer **130**: 159–169. DOI: 10.1002/IJC.25990.

118. South Peninsula Hospital. 2010. The Beta Cell Story. Available from: https://www.sphosp.org/resources/prevention-lifestyle/healthy-in-homer/the-beta-cell-story/ (accessed February 15 2022).

119. University of Turku. 2020. Eesearchers Develop Rapid Test for Ovarian Cancer Detection. Clinical Lab Manager. Available from: https://www.clinicallabmanager.com/researchers-develop-rapid-test-for-ovarian-cancer-detection-23869 (accessed April 1 2022).

120. U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service. 2008. US per capita caloric sweeteners estimated deliveries for domestic food and beverage use by calendar year: 1966– 2006. Table 50. USDA. Available from: http://www.ers.usda. gov/Briefing/Sugar/Data.htm (accessed March 14 2022)

121. Wahjudi PN, et al. 2010. Measurement of glucose and fructose in clinical samples using gas chromatography/mass spektrometry. Clinical Biochemistry **43**: 198–207. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.08.028.

122. Warburg O. 1956. On the origin of cancer cells. Science **123**: 309–314. DOI: 10.1126/science.123.3191.309.

123. Weng Y, et al. 2018. Fructose fuels lung adenocarcinoma through GLUT5 comment. Cell Death and Disease **9**: 557. DOI: 10.1038/S41419-018-0630-X.

124. White JS. 2008. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. The American journal of clinical nutrition **88**: 1716-1721. DOI: 10.3945/AJCN.2008.25825b.

125. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2018. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective.WCRF/AICR London. Avaible from: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report- 2018.pdf (accessed April 7 2022)

126. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2018. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. WCRF/AICR. Available from: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/liver-cancer-report.pdf (accessed March 23 2022)

127. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2018. Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer. WCRF/AICR. Available from: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/pancreatic-cancer-report.pdf (accessed March 23 2022)

128. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2020. Worldwide cancer data. WCRF/AICR. London. Available from: https://www.wcrf.org/dietandcancer/worldwide-cancer-data/ (accessed March 23 2022)

129. World Health Organization. 2015. Sugars Intake for Adults and Children. WHO. Geneva. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028 (accessed April 1 2022)

130. Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. 1980. Cell Death: The Significance of Apoptosis. International Review of Cytology **68**: 251–306. DOI: 10.1016/S0074-7696(08)62312-8.

131. Zhao FQ, Keating A. 2007. Functional properties and genomics of glucose transporters. Current genomics **8**: 113–128. DOI: 10.2174/138920207780368187.

6 Seznam použitých zkratek a symbolů

ACS	American Cancer Society
ATP	adenosintrifosfát
DNA	deoxyribonukleová kyselina
GALT	galaktosa-1-fosfát-uridyltransferáza
GLUT	glukosový přenašeč
GLUT1-5	glukosový přenašeči 1-5
HCC	hepatocelulární karcinom
HFCS	kukuřičný sirup s vysokým obsahem fruktosy
NADH	nikotinamidadenindinukleoti
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NAD+	nikotinamidadenindinukleotid v oxidované formě
UDP	uridindifosfát
UDPG	uridindifosfátglukosa
USDA	United States Department of Agriculture
UTP	glukosa-1-fosfát uridylyltransferáza
WCRF	World Cancer Research Fund International
WHO	Světová zdravotnická organizace

7 Seznam použitých tabulek a obrázků

Obrázek 1: Vzorec glyceraldehydu 9
Obrázek 2: Vzorec β-D-glukopyranosa 9
Obrázek 3: Glykolýza 10
Obrázek 4: Rozdílné kroky drah glykolýzy a glukoneogeneze 11
Obrázek 5: Slinivka břišní 12
Obrázek 6:Vzorec fruktosy 13
Obrázek 7: Metabolismus fruktosy 13
Obrázek 8: Vzorec galaktosy 15
Obrázek 9: Metabolismus galaktosy 15
Obrázek 10: Deset nejčastějších typů karcinomu v procentuálním zastoupení 16
Obrázek 11: Procentuální zastoupení karcinomu jako příčiny úmrtí 17
Obrázek 12: Dělení zdravých a nádorových kmenových buněk 18
Obrázek 13: Rozdíl mezi benigním a maligním nádorem 19
Obrázek 14: Karcinogeneze 20
Obrázek 15: Získané schopnosti nádorového bujení 21
Obrázek 16: Celosvětový nárust onemocnění diabetu a obezity v letech 1980-2020 a předpokládaný nárust do roku 2045 25
Obrázek 17: Mechanismy podporující souvislost mezi cukry a rizikem karcinomu 26
Obrázek 18: Rozdíl mezi zdravými játry a játry s karcinomem 28
Obrázek 19: Karcinom slinivky břišní 29
Obrázek 20: Zdravý vaječník (vlevo) a karcinom vaječníku (vpravo) 30

Tabulka 1: Procentuální zastoupení průměrného denního příjmu
Tabulka 2: Všeobecná pravidla TNM systému