

Metabolický syndrom 2.

(aneb proč tloustneme)

„Tloustnout znamená stárnout“

(a ze života provázeného nemocemi odejít dříve)

1. Vliv metabolického syndromu na funkce orgánů a jeho klinické projevy

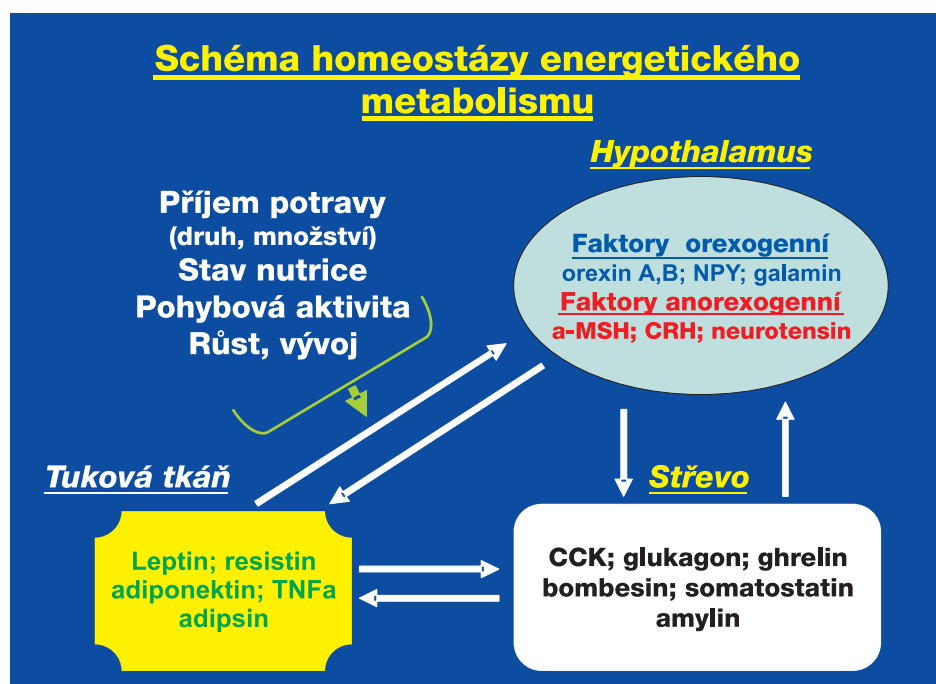
Obezita

Obezita je patologický stav nadměrného zmmožnění tukové tkáně. Bývá často definována jak nárůst tělesné hmoty nad fyziologické limity jako důsledek nahromadění tukových zásob. Na tělesné hmotnosti se však z velké části projevuje hmota kostí a kosterního svalstva a tělesnou hmotnost je nutno porovnávat s velikostí povrchu těla. Toto kritérium obsahuje tzv. „body mass index“ - **BMI = kg tělesné hmotnosti/m² tělesné výšky v cm**. Za rizikovou hodnotu se považuje zvýšení BMI nad fyziologickou hodnotu o 20 % tj. BMI >27,8 kg/m². Podle kritérií WHO (r. 1985) je obezita definována jako zvýšení BMI nad 30,0 (u mužů) a nad 28,6 (u žen); definice byla dále zpřesněna tak, že hodnota nad 25 je označována jako nadváha, hodnota nad 30 jako obezita. Dalším kritériem je **poměr obvodu těla v pase a kolem boků**: normální hodnoty u mužů < 0,95 a u žen < 0,85 (lepší prognostický indikátor než BMI při BMI < 35). V současné době se za validnější indikátor metabolického rizika považuje **pouze obvod pasu** (u mužů > 94 cm, u žen > 80 cm = **mírné riziko**, respektive > 102 cm a > 94 cm = **výrazné riziko**; limity jsou však různé u různých etnických skupin).

Myšlenka, že někteří lidé se rodí s tendencí k tloustnutí, není nová. Zatím však populační genetické studie kandidátní geny zkoumají. Nejslibnější jsou locus **1p36** (gen pro receptor TNF α , *DIS468*), dále **2q14** (gen sdružený s vysokou hladinou triacylglycerolů - *D2S410*) a **6q27** (locus sdružený s transientním neonatálním diabetem mellitus). Mutace v leptinovém systému (leptin, jeho receptor, POMC a α MSH receptor) jsou vzácné. Obezitu neprovází nedostatek leptinu (jak se dříve myslelo), ale spíše zvýšená hladina; jeho nedostatečný účinek nutno hledat v rezistenci vů-

či leptinu. Mutace (Trp64Arg) genu pro β_3 -adrenergický receptor v tukové tkáni, který reguluje metabolismus lipidů a termogenezi, se vyskytuje ve vysoké frekvenci u Pima Indiánů a též u obézních v jiných populacích. Signalizace působí přes G-proteiny, které jsou společné pro signalizaci řady jiných receptorů. Mutace (Pro12Ala) nukleárního receptoru PPAR γ (jde o receptor důležitý pro adipogenezi a insulinovou signalizaci) ovlivňuje pravděpodobně BMI u lidí s predispozicí k obezitě.

Obezita se objevuje jako důsledek



Obr. 1: Schéma regulace energetické homeostázy

kombinace genetických, metabolických, environmentálních a psychologických faktorů. Je charakterizována nepoměrem mezi energetickým příjmem a výdejem. Tato nerovnováha narušuje energetickou bilanci regulovanou řadou faktorů (obr. 1).

Tuková tkáň je složena nejen z tukových buněk (zralých adipocytů), ale též z buněk stromatu zahrnujících makrofágy, lymfocyty, endotelové buňky a preadipocyty. Všechny tyto buňky mají velmi aktivní endokrinní (parakrinní i autokrinní) aktivitu a podílejí se na regulaci energetické homeostázy a na remodelaci tkání. Tvoří a secernují **adipokiny**: jako jsou hormony (leptin, rezistin, angiotensinogen), cytokiny (TNF α , interleukin-6, interleukin 8, interleukin-10, MPC-1), enzymy (cytochrom P450 aromatas, triacylglycerolová lipasa, 17 β -hydroxybutyrátdehydrogenasa typ 1 a 2, PAI-1, ACE, CETP, adiposin), prostaglandiny (PGE $_2$), růstové faktory (VEGF, HGF), faktory komplementu (komplementový faktor 3b, adiponektin, properdin), které spolupůsobí při regulaci chuti k jídlu, výdeji tělesné energie (termogeneze) a citlivosti na insulin, ovlivňují zánět a imunitu, působí na cévní endotel a na metabolizaci steroidních hormonů, ovlivňují růst a proliferaci buněk nebo podporují jejich přežívání.

Leptin je produkt „obézního genu“ (ob), produkovaný především bílou tukovou tkání. Jeho účinek je realizován prostřednictvím membránového receptoru. Je regulátor energetické homeostázy; informuje hypothalamové centrum o stavu energetických tukových zásob. Pravděpodobně spouští komplexní adaptační reakce organismu při dlouhodobém nedostatku potravy. Je senzorem energetické nerovnováhy.

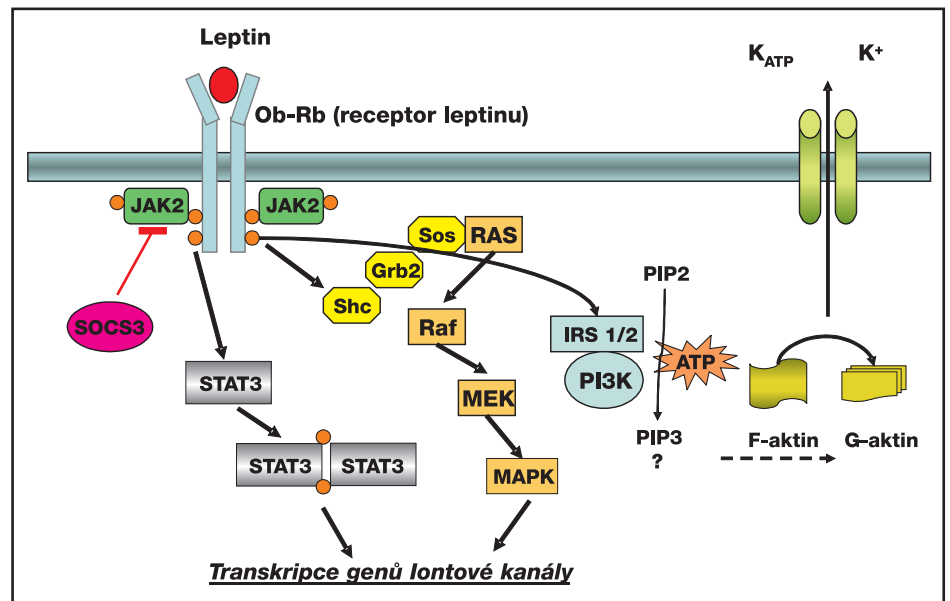
Receptor pro leptin (ObR) je kódovaný diabetickým genem (db; alternativní sestřihy db-genu vytvářejí 6 isoform (ObRa až ObRf). Dlouhá varianta ObRb má hlavní vliv na regulaci obezity; velké množství se nalézá v *hypothalamu*, v hlavním místě účinku leptinu. Leptinový receptor patří do nadrodiny cytokinových receptorů třídy I. Jeho aktivace stimuluje fosforylaci tyrosinu na STAT-proteinech (STAT3) v buňce, které jsou součástí signální dráhy JAK/STAT. Signalizace leptinu je blokována supresorem cytokinové signalizace 3 (SOCS-3) a defosforylací

prostřednictvím proteinfosfatasy 1B (PTP-1B). Aktivace leptinového receptoru stimuluje signální dráhy fosfatidylinositol-3-kinasy (PI3K) a Ras-mitogenem aktivovanou protein kinasu - MAPK.

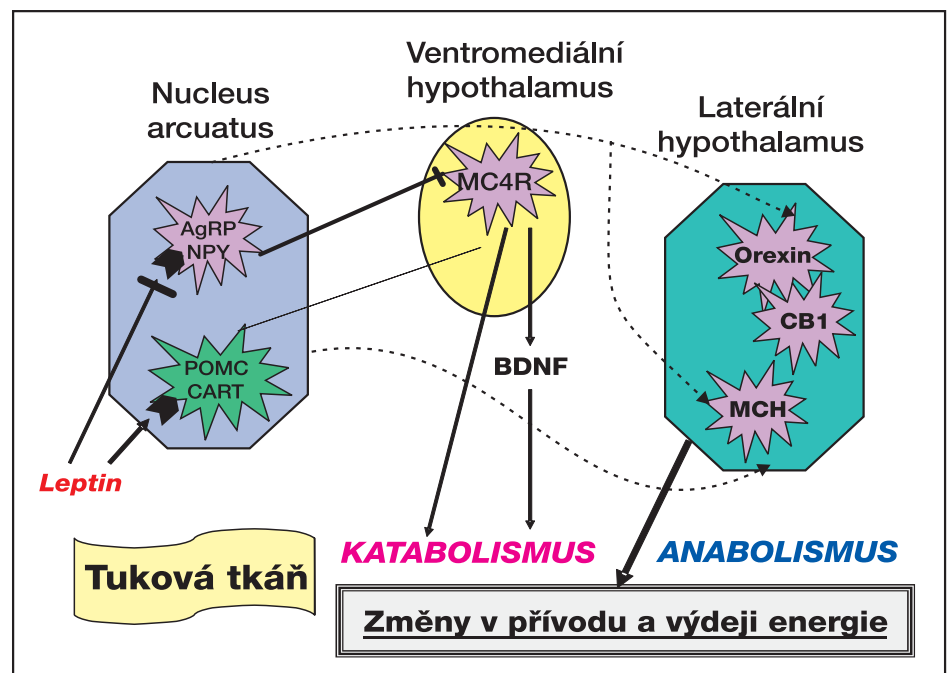
Nucleus arcuatus (ARC) v *hypothalamu* je leptinovým signalizačním centrem. Leptin zde ovlivňuje 2 signální dráhy: (a) **orexigenní** (podporující chuť k jídlu) působící přes neuropeptid Y (NPY) a přes „agouti-related“ protein (AgRP) a (b) **anorexigenní** (potlačující chuť k potravě) působící přes proopiomelanokortin (POMC) a „kokainem a amfetaminem“ regulovaný transkript (CART) prostřednictvím Ob-Rb formy leptinového receptoru (obr. 2, 3).

Adiponektin je protein specifický pro tukovou tkáň; má strukturální homologii s kolagenem VI a X a s komplementovým faktorem C1q. Je kvantitativně nejbohatějším peptidem produkovaným adipocyty. Na rozdíl od leptinu s rostoucím množstvím tukové tkáně jeho koncentrace v plasmě klesá. Jeho sekrece/exprese se zvyšuje působením IGF-1 nebo aktivátory PPAR γ a snižuje se glukokortikoidy a β -adrenergními agonisty. Má silný **protizánětlivý** a **antiaterosklerotický účinek** včetně inhibice exprese TNF α . Hypoadiponektinémie koreluje s insulinovou rezistencí a hyperinsulinémií.

Adipsin je serinová proteasa secerno-



Obr. 2: Signalizace leptinového receptoru



Obr. 3: Schéma působení leptinu na centrální regulaci příjmu potravy (účinek na nucleus arcuatus a oblasti hypothalamu)

vaná adipocyty; patří ke složkám alternativní dráhy komplementu (komplement D).

Rezistin má pravděpodobně *prodiabetogenní vlastnosti*. Jeho hladina sice koreluje se stupněm adipozity nikoliv s insulinovou rezistencí.

Inhibitor-1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1) se podílí na tvorbě trombu a tím ovlivňuje klinický průběh akutních i chronických kardiovaskulárních onemocnění. Plasmatická hladina je značně ovlivněna množstvím viscerální tukové tkáně. Zatímco adiponektin má anti-aterogenní efekt, PAI-1 podporuje rozvoj aterosklerózy. Zvýšená hladina je důležitým rysem insulinové rezistence; prozánětlivé cytokiny hrají důležitou úlohu při jeho nadměrné expresi. PAI-1 má pravděpodobně přímou kauzální úlohu při rozvoji obezity a insulinové rezistence.

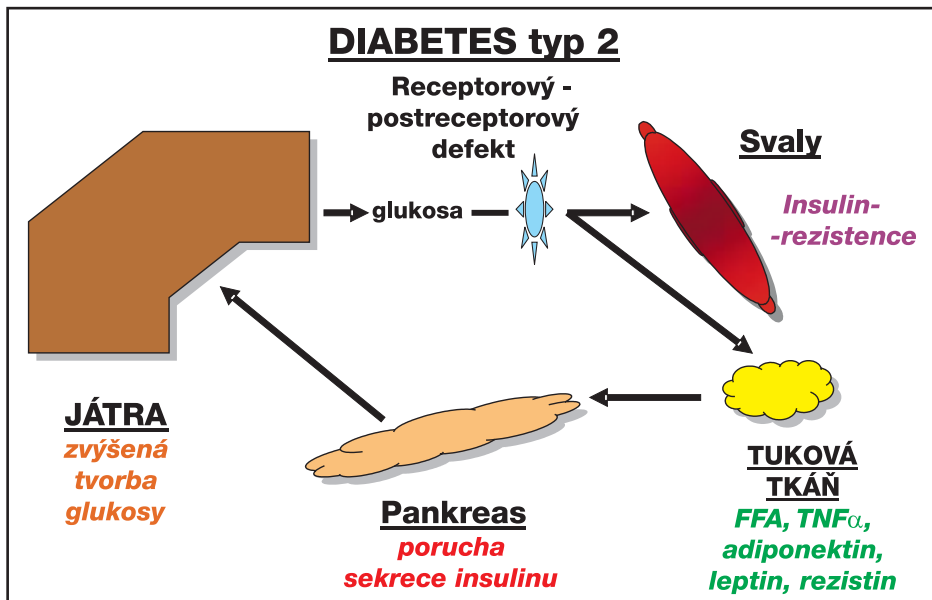
Nízká porodní hmotnost resp. **nízký ponderální index** (porodní hmotnost/porodní délka) predikuje zvýšené riziko rozvoje metabolického syndromu (insulinové rezistence) a výskytu kardiovaskulárních onemocnění v pozdějším období. Hovoří se (*Barkerova hypotéza*) o **prenatálním naprogramování šetrícího energetického metabolismu**.

Obezita mění buněčné složení i funkci tuku v tukové tkáni. Obézní jedinci mají vyšší podíl makrofágů (pocházejících pravděpodobně z kostní dřevě), které jsou hlavním zdrojem prozánětlivých cytokinů. Též zralé adipocyty produkují cytokiny (jako TNF α , IL-6), preadipocyty tvoří však více TGF- β , monocytů chemoatraktivujícího proteinu 1 (MCP-1) a inhibitoru plasminogenového aktivátoru 1 (PAI-1).

Viscerální obezita vykazuje mnohem více faktorů ancestrálního imunitního systému jako jsou NKT-buňky, které mají přímý cytotoxický účinek. To znamená, že *viscerální tuková tkáň tvoří více škodlivých adipokinů a méně příznivých (adiponektin) než podkožní tuk.*

Diabetes typ 2

Je to geneticky heterogenní choroba provázená především rezistencí na insulin v periferních orgánech (jako kosterní svalstvo, tuková tkáň) i pozměněnou (nejprve nepřiměřeně zvýšenou, pak postupně se snižující) sekrecí insulinu β -buňkami pankreatických ostrůvků. Příčinou deficitu β -buňek může být geneticky programovaná

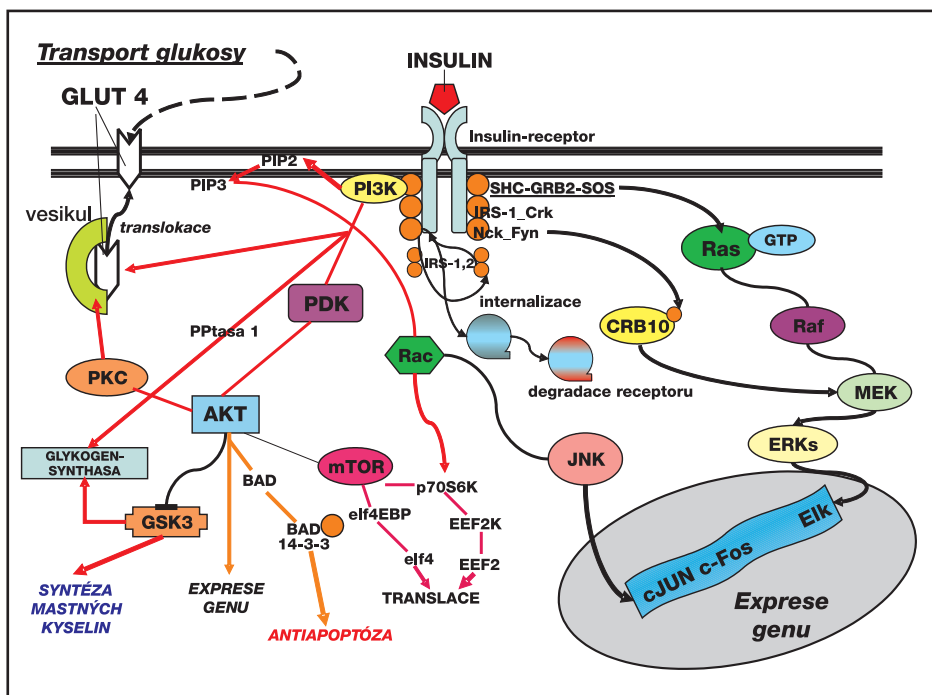


Obr. 4: Schéma rozvoje diabetu typu 2

apoptóza, chronická hyperglykemie, lipotoxicita, rezistence na insulin (dlouhodobá hypersekrece insulinu, účinek na metabolismus β -buněk), depozity amyloidu v ostrůvcích. Patogeneze je ve velmi zjednodušené formě znázorněna na obrázku (obr. 4).

Insulin patří mezi klíčové regulátory intermediárního a energetického metabolismu: (a) *Reguluje zachycování, utilizaci a ukládání glukosy, mastných kyselin i aminokyselin buňkami,* (b) *potlačuje rozpad glykogenu, katabolismus proteinů a lipolýzu zásobních triacylglycerolů.* Jeho β -řetězec je substrátem pro karboxy-

peptidasu Y. Hlavní a nejvíce studovaný je jeho význam při homeostáze intracelulární a cirkulující glukosy. Glukosa je primárním energetickým substrátem pro každou buňku, může být využita pro metabolickou energii i bez přístupu kyslíku (pro červené krvinky je to jediná cesta, pro kosterní svalstvo realizovaná krátkodobě též); bez acetyl-CoA, vzniklého při oxidacím dekarboxylaci pyruvátu pocházejícího z glykolytického odbourávání glukosy, by nefungovala správně úplná oxidace acetyl-CoA v cyklu trikarboxylových kyselin (nebyl by doplňován úbytek oxalacetátu a 2-oxoglutarátu potřebných jako intermediáty pro jiné metabolity).



Obr. 5: Schéma insulinové signalizace

Insulin secernovaný do oběhu podle potřeb organismu β -buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu je zachycen extracelulární částí receptoru cílových buněk, čímž se navodí příslušná signalizace (obr. 5).

Insulinový receptor (IR) je součást podrodiny tyrosinkinasových receptorů (RTK), která zahrnuje **receptory pro IGF-1** a **IRR**. Jde o proteinkinasu s 2 podjednotkami α a 2 podjednotkami β . Insulin vazbou na receptor (IR) aktivuje jeho tyrosinkinasovou aktivitu, což navodí autofosforylaci i fosforylaci dalších signálních molekul jako **IRS-1 až -4 (insulin-responzivní substráty)** a tím signalizaci fosfatidylinositol-3-kinasy (**PI3K**) působící na glukosový transportér GLUT4; další cesta jde prostřednictvím **Shc, Grb2, p60^{src}** a **Cbl** s následnou aktivací dalších signálních drah jako je kaskáda mitogenem aktivované proteinkinasy (**MAPK**) nebo aktivace protein-serin/tyrosinových kinas (**Akt/PKB, GSK-3, mTOR, PKC**). **Akt/PKB** také spolupůsobí (s **PI3K**) na uvolnění a přenos **glukosového transportéru GLUT 4** z endocytózových váčků v cytoplasmě k buněčné membráně, čímž se umožní usnadněný transport glukosy do buňky; **PI3K** se kromě toho podílí na syntéze glykogenu (inaktivace kinasy-3 glykogensynthasy = **GSK-3**) a na metabolismu lipidů. Prostřednictvím inositol-3,4,5-trisfosfátu jako druhého posla se aktivuje signalizační kaskáda označovaná jako **PDK1-PKB/Akt-p70 S6 kinasa**.

PKB/Akt-proteinkinasa kromě účinku na glukosový transportér GLUT 4, reguluje též isoformy proteinkinasy C (**PKC**), dále **kinasu p70 S6**, která je klíčovým faktorem regulace růstového účinku aktivace insulinového receptoru (obr. 6).

PTEN je proteinfosfatasa a homolog tebainu (odvozeného od chromosomu 10); *defosforyluje* fosfotyrosylové a fosfothreonylové substráty, především PIP3, a tím negativně reguluje insulinovou signalizaci.

Proteinkinasa C (PKC) a její isoformy (skupiny: α, β, γ ; nověji též: $\delta, \epsilon, \eta, \xi, \tau, \theta, \mu, \nu$) jsou enzymy *nezávislé* na AMP a GMP. Podílejí se na diferenciaci buněk, proliferaci, kancerogeneze a dalších aktivitách buňky. *Fosforylují* receptor pro insulin (potlačují jeho autofosforylaci); inhibují insulinovou signalizaci fosforylací

specifického místa (serin-307) molekuly IRS-1.

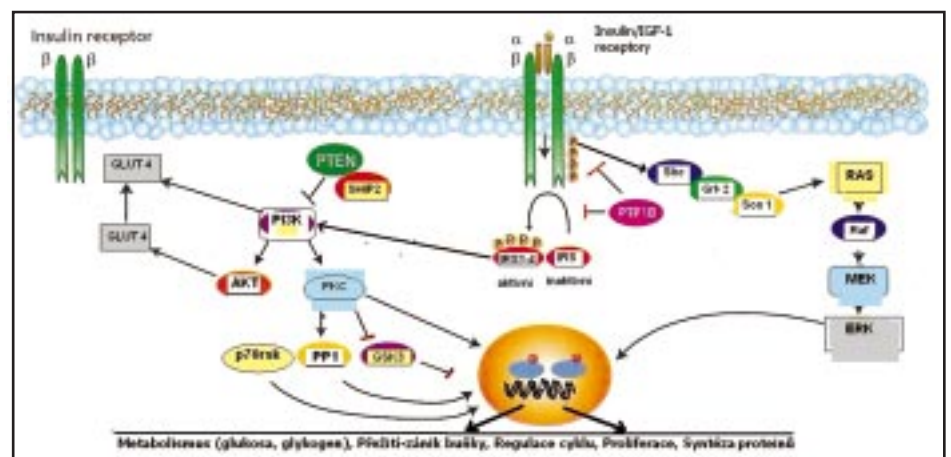
Protein-tyrosinfosfatasy (PTP) jsou negativními regulátory insulinové signalizace. Na myších bylo prokázáno, že chybění PTP-1 β podporuje vznik insulinové rezistence a obezity.

GSK-3 (kinasa-3 glykogensynthasy) je serin/threonin-proteinkinasa (existují 2 isoformy), která je hlavním fyziologickým substrátem pro PKB/Akt; tato signalizace navozená insulinem a dalšími růstovými faktory (NGF, GDNF) vedoucí k inaktivaci GSK-3 (při odpovědi na stimulaci růstovým faktorem), reguluje syntézu glykogenu v kosterním svalstvu, přežívání nervových buněk a ovlivňuje hyperglykemii prostřednictvím zvýšené tvorby glykogenu i v insulinrezistentních buňkách.

Receptory aktivovaného proliferátoru peroxisomů (PPAR) jsou členy velké rodiny nukleárních receptorů pro steroidní

hormony (dalšími členy jsou receptory hormonů štítné žlázy nebo estrogenů). Na rozdíl od membránových receptorů jsou umístěny přímo v jádře. Mezi jejich přirozené ligandy, navozující jejich aktivaci, patří *neesterifikované mastné kyseliny (FFA)* a jejich deriváty; umělými agonisty jsou některé významné léky - *fibráty, gemfibrozil* a především *thiazolidindiony (pioglitazon, rosiglitazon, troglitazon)*. Byly identifikovány tři podtypy (PPAR α, δ, γ 1,2; PPAR δ je označován též jako β). Mechanismus aktivace začíná interakcí s jiným nukleárním receptorem - RXR (retinoid nuclear receptor) s vlastním ligandem: retinovou kyselinou. Heterodimer PPAR-RXR, který má 2 různé receptory, aktivuje specifickou oblast promotoru různých genů. Aktivita tohoto komplexu je regulována ještě koaktivátory a korepresory.

PPAR α aktivuje geny ovlivňující *oxidaci* a *transport mastných kyselin* půso-



Obr. 6: Schéma signalizace receptoru pro insulinu podobný růstový faktor (IGF-1) a insulin

Tkáň	Mechanismus
Tuková	<ul style="list-style-type: none"> remodelace a diferenciacie nových adipocytů (převaha „malých“ nad „velkými“) ovlivnění genové exprese v adipocytech ovlivnění sekrece adipocytových hormonů s následnou modulací insulinové senzitivity v jaterní a svalové tkáni snížení cirkulujících mastných kyselin v důsledku zvýšeného ukládání lipidů v tukové tkáni
Svalová	<ul style="list-style-type: none"> přímý vliv neinsulinovou senzitivitu aktivací PPARγ zvýšení insulinové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce svalových lipidů do tukové tkáně
	<ul style="list-style-type: none"> přímý vliv na insulinovou senzitivitu aktivací PPARγ regulace ukládání lipidů (úloha při vzniku steatózy) zvýšení insulinové senzitivity nepřímo prostřednictvím redistribuce lipidů z jater do tukové tkáně

Tab. 1: Mechanismy účinku PPAR γ na insulinovou senzitivitu (dle Haluzka a Svačina)

bením na expresi acyl-CoA oxidasy a acyl-CoA synthetasy; indukuje tvorbu ApoA-I. Je produkován v kosterním svalstvu a játrech, též v cévním endotelu a v monocytch/makrofázích. Reguluje aktivitu genů podílejících se na zánětlivých reakcích a ateroskleróze. Agonisty jsou fenofibrát a gemfibrozil; přirozeným inhibítorem je lipoproteinová lipasa - ApoC-III.

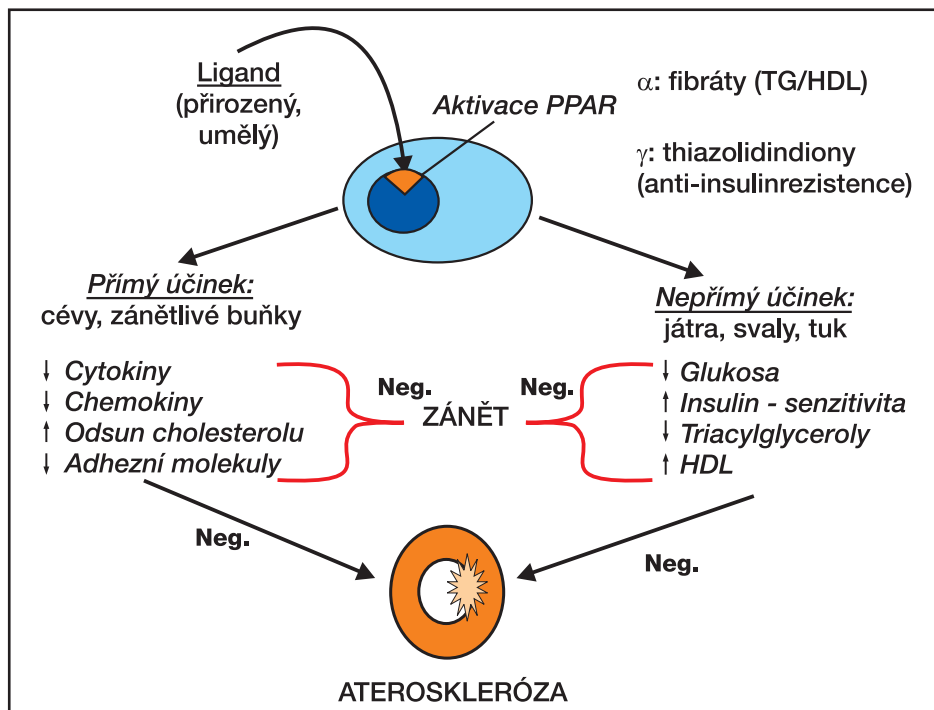
PPAR β/δ je zatím nejméně probádaná isoforma. Má pravděpodobně důležitou úlohu v diferenciaci buněk a tkání v embryonálním vývoji, dále při utilizaci tuku a rozvoji nádorů.

PPAR γ je tvořen hlavně tukovou tkání; ovlivňuje adipogenezi, lipidový metabolismus, kontrolu hladiny glukosy, dále lipoproteinovou lipasu a expresi glukosového transportéru GLUT4. Jeho syntetickými agonisty jsou thiazolidindiony (pioglitazon, rosiglitazon), léky zvyšující citlivost buněk na insulin (působí proti insulinorezistenci), (tab. 1, obr. 7).

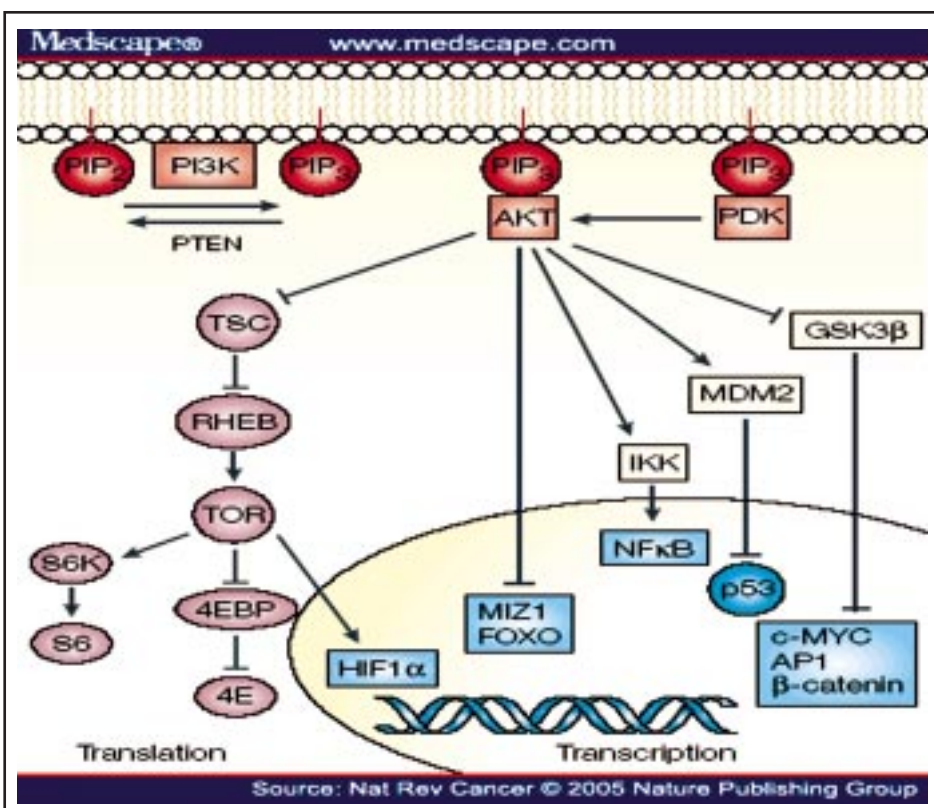
JNK-kinasa (Jun N-terminální kinasa) je stresem aktivovaná proteinkinasa, patří do rodiny MAPK. Aktivačním signálem mohou být mastné kyseliny, různé cytokiny, mitogeny, osmotický stres nebo UV-záření. JNK pak fosforyluje transkripční faktory genů pro buněčné proteiny, které se podílejí na regulaci proliferace, odpoví na stres nebo zániku buněk cestou apoptózy. JNK hraje roli při vzniku a komplikacích diabetu typu 2, insulinové rezistenci a obezity (potlačuje insulinovou signalizaci fosforylací specifického místa na insulinovém receptoru a na proteinu IRS-1).

Aktivace insulinového receptoru může mít v konečném důsledku různý buněčný efekt, někdy i protichůdný (respektive pro buňku nebo organismus škodlivý). Je to způsobeno různým odbočením (odchýlením) na „křížovatkách“ signálních drah (obr. 8).

Rozpojovací proteiny (UCP) tvoří komplex proteinů (UCP 1 až UCP 5), které regulují utilizaci metabolické energie tím, že rozpojí fosforylací od oxidace, a sníží tak tvorbu ATP. Přebytkovou energii (nezachycenou ATP-synthasovým komplexem) rozptýlí ve formě tepla. Současně dochází ke snížení doprovodné produkce reaktivních forem kyslíku (ROS), což snižuje možnost oxidačního stresu a poškození buněk. Polymorfismus komponenty UCP2, způsobený záměnou C/T v exonu 4 na po-



Obr. 7: Schéma účinku PPAR



Obr. 8: Schéma možné kombinace signálních drah po aktivaci insulinového receptoru

zici 164, vede k záměně alaninu za valin v isoformě UCP2 (Ala5Val), která vykazuje sníženou „rozpojovací“ aktivitu a tím vyšší tvorbu ATP a také ROS a nižší oxidaci mastných kyselin. Bylo zjištěno, že jedinci s genotypem VV vykazují vyšší riziko vzniku diabetu typu 2. Vysvětluje se to poškozením (účinkem ROS) β -buněk pankreatu a zvýšením insulinorezistence zvláště v kosterním svalu.

Patobiochemický podklad komplikací diabetu jako je *diabetická oftalmopatie* nebo *nefropatie*, podmíněné poškozením endotelu kapilár v sítnici nebo mezangiálních buněk ledvinových glomerulů, a *neuropatie*, vznikající poškozením neuronů a Schwannových buněk periferních nervů, spočívá v *chronické hyperglykemii* a v *následných patologických mechanismech*. Tyto buňky nemají dosta-

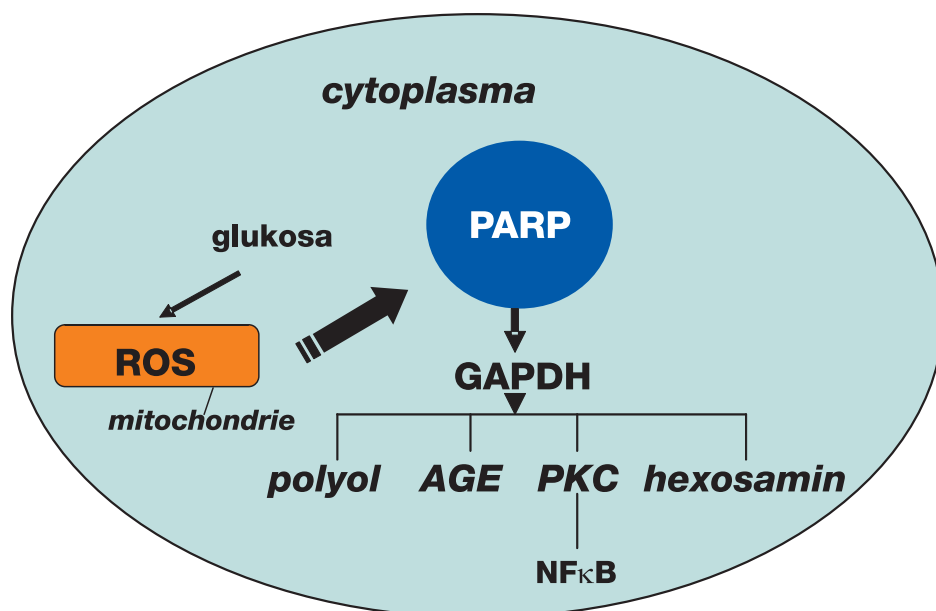
tečnou schopnost odolávat zvýšenému intracelulárnímu obsahu glukosy, a proto jsou velmi citlivé na hyperglykémii. *Volný poloacetátový hydroxyl glukosy (nespojený s fosfátovou skupinou ve formě glukosa-6-fosfátu začínajícího normální glykolýzy) je metabolizován alternativními drahami* jako je polyolová dráha spotřebovávající NADPH nutného pro udržování hladiny nitro-buněčného glutathionu - důležitého antioxidantu. Poloacetátový hydroxyl reaguje také s volnou aminoskupinou proteinů neenzymovou glykací za tvorby konečných produktů pokročilé glykace (AGE) nebo indukuje aktivaci isoformem *proteinkinasy C*. Důsledkem může být ovlivnění genové exprese, při níž je potlačena produkce NO-synthasy a tím vazodilatační účinek NO-radikálu a naopak stimulována syntéza endothelinu-1 s vazokonstričním efektem. Další škodlivý vliv hyperglykémie spočívá v podpoře *hexosaminové dráhy (GlcNAc)* s následnou škodlivou modifikací proteinů vlivem N-acetylhexosaminu; dochází pak kupř. k nadměrné expresi transformačního růstového faktoru $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) a inhibitoru-1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1).

Společným jmenovatelem škodlivého účinku hyperglykémie u buněk postižených orgánů je zvýšená tvorba reaktivních forem kyslíku. Za normálních okolností (= normální glykémie) glukosa metabolizovaná aerobní glykolytickou dráhou a v cyklu kyseliny citronové generuje proud elektronů postupujících respiračním řetězcem (mitochondriální elektronový transportní řetězec), při němž část uvolněné metabolické energie je využita k syntéze ATP, další část je přeměněna prostřednictvím UCP-1 na teplo. Při nadměrném obsahu glukosy v buňce a její úplné oxidaci proudí více elektronových donorů (NADH a FADH₂) do elektronového transportního řetězce. To způsobí, že *elektrochemický napěťový gradient* napříč mitochondriální membránou *dosáhne hraniční hodnoty*, což má za následek *blokování transportu elektronů v komplexu III; ty se tak vrací zpět ke koenzymu Q, odkud jsou přeneseny na molekulový kyslík za vzniku superoxidu (O₂⁻)*. Superoxid se za normálních okolností (vyrovnaná metabolická bilance) mění prostřednictvím Mn-superoxiddismutasy (Mn-SOD) na O₂ + H₂O; není-li takto zneškodněn (pro nedostatek Mn-SOD), při-

spívá to k rozvoji *oxidačního stresu*. Vysvětluje se to tak, že hyperglykemií navozená mitochondriální produkce superoxidu vede k aktivaci patologické metabolizace glukosy, a to *inhibicí klíčového enzymu normální glykolýzy - glycerinaldehyd-3-fosfátdehydrogenasy (GAPDH)* (obr. 9). Následná akumulace glycerinaldehyd-3-fosfátu pak aktivuje polyolovou, AGE a hexosaminovou dráhu stejně jako signalizaci proteinkinasy C a NF κ B s nepříznivými účinky na řadu tkání. *Inhibice GAPDH superoxidem se děje pravděpodobně nepřímo, a to modifikací enzymu, který polymeruje ADP-ribosu (PARP)*. Podobný účinek může mít trvalé zvýšení neesterifikovaných mastných kyselin (FFA) uvolňovaných z adipocytů (obr. 9).

Snížená aktivita insulinu ovlivňuje jak *dráhu glykolytickou*, tak *pentosový cyklus*; *chronická hyperglykémie* navozuje *alternativní cesty* metabolismu glukosy (viz předchozí odstavec).

Porušený pentosový cyklus způsobuje sníženou tvorbu **NADPH**, což negativně ovlivňuje antioxidantní systém (snížené množství glutathionu a katalasy). Dva hlavní enzymy pentosového cyklu - glukosa-6-fosfátdehydrogenasa a 6-fosfoglukonátdehydrogenasa jsou insulin-dependntní. *Hyperglykemií navozené zvýšení reaktivních forem kyslíku* je založeno na autooxidaci Amadoriho produktů vázaných na proteiny za katalasy přechodnými kovy. *Oxidační stres* pak *modifikuje profil plasmatických lipoproteinů* (oxida-



Obr. 9: Schéma mechanismu škodlivého účinku hyperglykémie

Příčiny a důsledky oxidačního stresu u diabetes mellitus

Při buněčné oxidaci vzniká nejen metabolická energie a teplo, ale též vysoce reaktivní formy kyslíku (superoxidový anion, hydroxylový radikál, hydrogenperoxid), dále pak peroxidové deriváty polynenasycených mastných kyselin jako konjugované dieny, lipoperoxidy a malondialdehyd. Jejich škodlivý účinek je za normálních okolností neutralizován antioxidantním systémem. Diabetes mellitus nepříznivě ovlivňuje tuto rovnováhu jednak chronickou hyperglykemií, jednak snížením reaktivity insulinu (relativní nebo absolutní deficit).

ce a glykace LDL), *koagulační parametry* (snížená tvorba prostacyklinu, aktivace trombinu), *endotelu* (snížení poměru NO/ROS pro zvýšenou tvorbu nitroargininu - kompetitivní inhibitor argininu při syntéze NO) a *buněčné membrány* (snížení fluidity a membránové laterální mobility proteinů a tím ovlivnění distribuce receptorů na povrchu membrány).

(pokračování)