

Mechanismus hyperglykemií indukovaného poškození tkání

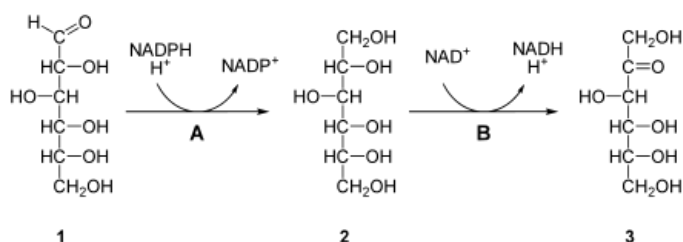
Dlouhotrvající hyperglykémie nastává při inzulínové rezistenci nebo při diabetes mellitus. Vede k pozdějším komplikacím, které snižují délku a kvalitu života.

Mechanismy působení hyperglykémie

Polyolová cesta

Glukóza, katalyzovaná *aldózareduktázou*, se přemění na **sorbitol** ($\text{NADPH} \rightarrow \text{NADP}^+$). Zvýšená spotřeba redukovaných koenzymů způsobí nedostatečnou regeneraci glutathionu (snížení antioxidační ochrany, zvýšení oxidačního stresu).

Sorbitol nemůže přecházet skrz plazmatickou membránu. Tím mění osmolaritu buněk a dochází ke vzniku edému. Může se přeměnit na fruktózu, za vzniku redukovaných koenzymů ($\text{NAD} \rightarrow \text{NADH}$).



Za fyziologické situace slouží polyolová cesta k odstranění toxických aldehydů.

Tvorba superoxidu

Nadbytečné množství redukovaných koenzymů (vzniklých při přeměně sorbitolu na fruktózu) způsobí blok komplexu III v mitochondriích. Koenzym Q zůstává redukovaný a dochází ke vzniku superoxidu.

Superoxid aktivuje jaderné poly-ADP-ribózy-polymerázy (PARP), které vedou k **akumulaci metabolitů glykolýzy**. Zároveň aktivuje polyolovou, hexosaminovou i PKC cestu. To vede ke zvýšení **cévních komplikací**.

Hexosaminová cesta

Uvnitř buněk dochází k přeměně glukózy na glukosamin-6-fosfát, který se dále mění na **UDP-N-acetyl-glukosamin**. Váže se na serinová a threoninová rezidua a modifikuje transkripční faktory. Následkem toho dochází ke zvýšené expresi **prozánětlivých a prokoagulačních faktorů**.

Cesta proteinkinázy C

Dihydroxyaceton vznikající v průběhu glykolýzy se přeměňuje na *glycerolfosfát*, potažmo na *diacylglycerol*, který aktivuje proteinkinázu C. Působení PKC se projeví **zvýšenou koagulací**, vazokonstrikcí a tím uzávěrem cév, který vede k **ischémii**. Dále působí **prozánětlivě a poškozuje proteiny a DNA**.

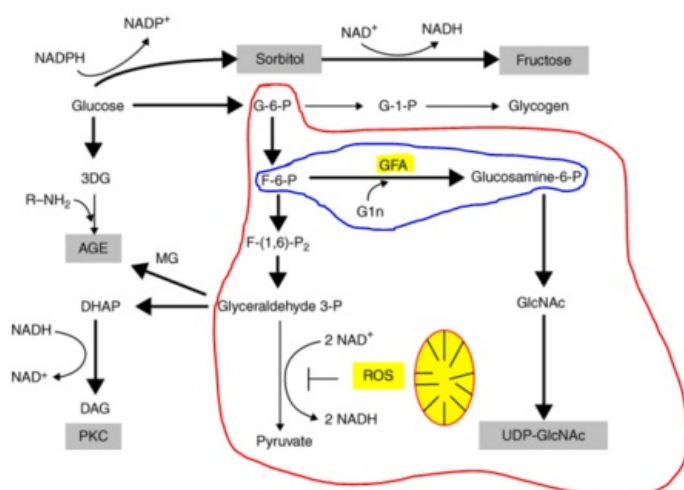
Ischémie

- Zvýšená produkce endotelinu (**ET-1**), snížená tvorba oxidu dusnatého (**eNOS**) – vazokonstrikce, hypertenze.
- Zvýšená produkce inhibitoru aktivátoru plazminogenu (**PAI-1**) – snížení fibrinolýzy (zvýšená hemokoagulace).
- Zvýšená produkce růstového faktoru (**TGF-β**) – tvorba kolagenu a fibronektinu (uzávěr cév).

Zánět a poškození tkání

- Již zmíněný **PAI-1**.
- Zvýšená exprese nekrotizujícího faktoru (**NF-κB**) – podmiňuje tvorbu cytokinů a růstových faktorů.
- Zvýšené množství **NADPH-oxidáz** – vzestup ROS (oxidativní poškození tkání).

Zvýšená tvorba angiogenetického **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) způsobí angiogenezi v některých orgánech (např. sítnice – **retinopatie**).



Jednotlivé metabolismy glukózy při hyperglykémii

Cesta AGEs

Konečné produkty pokročilé glykace (AGEs) vznikají při reakci karbonylové skupiny redukujícího sacharidu s aminoskupinou bílkoviny. AGEs pak interagují s RAGE, čímž spouští tvorbu cytokinů a růstových faktorů.

 Podrobnější informace naleznete na stránce [Tvorba AGEs](#).

Molekulární podklad orgánových změn při dlouhotrvající hyperglykémii

Poškození zraku

Nahromaděním sorbitolu v oční čočce dochází k zadržování vody, která omezuje transparentnost čočky (zakalení čočky, katarakta).

Zhoršení vedení vzruchů neurony

Nahromadění sorbitolu ve Schwannových buňkách a v neuronech narušuje vedení axonem (polyneuropatie). Poškozuje především vegetativní řízení, reflexy a čítí. Buňky produkují proti edému kompenzačně myoinositol, který jim pak ovšem chybí pro jiné funkce.

Oslabení imunitního systému

Buňky, které neabsorbují v dostatečné míře glukózu, se v důsledku extracelulární hyperosmolarity svrašťují. U lymfocytů vede svrašťování k omezení jejich funkce, jako je například tvorba superoxidu (důležité pro imunitní obranné reakce).

Pacienti s diabetem vykazují zvýšený sklon k infekcím, jako například infekce kůže (*furunkl*) nebo ledvin (*polynefritis*). Infekce potom zvyšují potřebu inzulínu, protože vedou k většímu uvolňování jeho antagonistů.

Tromboembolické komplikace

Hyperglykémie podporuje tvorbu plazmatických proteinů obsahujících sacharidy (fibrinogen, haptoglobin, α 2-makroglobulin, koagulační faktory V a VIII). Takovým způsobem se může zvýšit pohotovost ke srážení, viskozita krve a tromboembolické riziko.

Diabetická angiopatie a její vliv na orgánové systémy

Vazbou glukózy na volné aminoskupiny proteinů a následným nevratným přeskupením vznikají AGEs (*advanced glycation end products*), které se více vyskytují ve stáří. AGEs se váží na receptory buněčné membrány a mohou tím podporovat ukládání kolagenu v bazálních membránách cév. Tvorba pojivové tkáně je částečně stimulována TGF, navíc vlákna kolagenu mohou být měněna glykací. Obojí změny způsobují ztlustění bazálních membrán se sníženou propustností a zúžením lumina (*mikroangiopatie*).

Porucha sítnice

Na sítnici oka vznikají jako následek mikroangiopatie změny, které mohou nakonec vést k oslepnutí (**retinopatie**).

Porucha ledvin

V ledvinách vzniká **glomeruloskleróza** (*Kimmelstielův-Wilsonův syndrom*), která může vést k proteinurii, poklesu GF zánikem glomerulů, hypertenzi a insuficienci ledvin. Na základě vysoké koncentrace AMK v plazmě vzniká hyperfiltrace dosud intaktních glomerulů, které jsou tím rovněž poškozeny.

Poruchy kardiiovaskulárního systému

Hypertenze podporuje (ve spojení se vzestupem VLDL v krvi a zvýšenou koagulační pohotovostí) vznik **makroangiopatií**, které mohou vést k dalšímu poškození ledvin, srdečnímu a mozковému infarktu a k uzavření periferních cév.

Poruchy v erytrocytech

Glukóza může reagovat s hemoglobinem HbA na HbA1c, jehož zvýšená koncentrace v krvi nasvědčuje už déle trvající, popřípadě opakované hyperglykémii. HbA1c vykazuje vyšší afinitu ke kyslíku než HbA, a proto jej na periférii hůř uvolňuje. Trvající nedostatek inzulínu vede k poklesu 2,3-bisfosfoglycerátu (BPG) v erytrocytech, který jako alosterický regulátor hemoglobinu snižuje jeho afinitu ke kyslíku. Nedostatek BPG má tedy za následek také zvýšenou afinitu HbA ke kyslíku.

Poruchy u těhotných



Makulární edém na podkladě diabetické retinopatie

U diabetických rodiček se ve větší míře rodí hypertrofičtí novorozenci, následkem zvýšené koncentrace AMK v krvi, která by mohla vyvolat větší sekreci somatotropinu (STH).

Mezi pozdní komplikace diabetu patří **diabetická makroangiopatie**, která je totožná s aterosklerózou u nemocných bez diabetu a **diabetická mikroangiopatie**.

Albuminurie

Močová exkrece albuminu fyziologicky nepřesahuje 30 mg/24 hodin (tj. 20 µg/min nebo asi 15–20 mg/l)^[1]. Běžnými testy na proteinurii (pomocí diagnostických proužků, zkouškou s kyselinou sulfosalicylovou) však lze prokázat bílkovinu, až když koncentrace albuminu přesáhne asi 150 mg/l, tj. když je prakticky 10× zvýšená^[2]. Ztráty menších množství albuminu (30–300 mg/24 hod) jsou prokazatelné imunochemickými metodami.

Ve starší literatuře se pro malé ztráty albuminu, které jsou prokazatelné imunochemicky, ale nikoli běžnými testy na proteinurii, používal termín **mikroalbuminurie**.

Screeningové vyšetření albuminurie je cenné zejména u pacientů trpících diabetem mellitus 2. typu, ale i u ostatních poruch metabolismu glukózy a u hypertoniků. Nález malých množství albuminu v moči je časnou známkou komplikací těchto onemocnění, zejména diabetické či hypertenzní nefropatie a vaskulopatie, a bývá důvodem k zintenzivnění léčby.

Zvýšení albuminurie je velmi citlivým ukazatelem poškození glomerulárního aparátu. Je to dáno tím, že albumin v malém množství prochází glomerulární membránou i fyziologicky. Za normálních okolností je ovšem téměř zcela resorbován v proximálních tubulech. Kapacita tubulární resorpce albuminu je však prakticky vyčerpána už při fyziologické filtraci albuminu; jakékoliv zvýšení koncentrace této bílkoviny v glomerulárním filtrátu proto vede k rychlému nárůstu koncentrace albuminu v definitivní moči^[2].

Albuminurie			
	mg/24 hod	µg/min	mg/mmol kreatininu
norma	< 30	< 20	< 3,5
zvýšená albuminurie	30–300	20–200	3,5–35
detekovatelná proteinurie	> 300	> 200	> 35

Pro monitorování progresu onemocnění a řízení léčby je třeba albuminurii kvantifikovat přesněji. Stanovuje se albumin v **moči sbírané přes noc** a ztráty se přepočítávají na µg albuminu za minutu. Hodnoty menší než 100 µg/min obvykle odpovídají reverzibilnímu poškození, které může být ovlivněno pečlivou kompenzací diabetu a arteriální hypertenze^[1].

Jinou možností je stanovení albuminu v prvním vzorku ranní moči a vypočítání **poměru albumin/kreatinin**. Fyziologicky se tento index pohybuje kolem 2,8–22,8 g albuminu na mol kreatininu^[2].

Aby mělo vyšetření albuminurie výpovědní hodnotu, je třeba vyloučit uroinfekci.