

Metabolický syndrom 3.

(aneb proč tloustneme)

„Tloustnout znamená stárnout“

(a ze života provázeného nemocemi odejít dříve)

Důsledky metabolického syndromu (pokračování):

Dyslipidemie

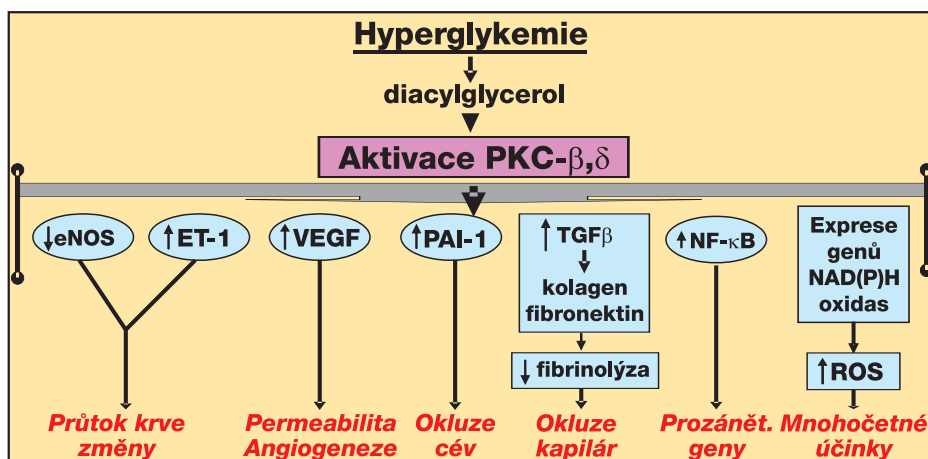
Typické změny v lipoproteinovém spektru u metabolického syndromu se projevují *zvýšením VLDL* (transportují více endogenních triacylglycerolů) a *snížením HDL* (snížení zpětného transportu cholesterolu z endotelu periferních tkání do jater) a vznikem *malých denzních LDL* (snadněji pronikají intimou arterií, podléhají snadno glykaci a oxidaci a nejsou proto rozpoznávány a vychytávány cestou normálních regulovaných LDL-receptorů ale „scavengerovými“ receptory makrofágů). Tyto změny představují vysoké riziko pro rozvoj předčasné aterosklerózy. Změny koncentrace *neesterifikovaných mastných*

kyselin (FFA) v plasmě uvolňované lipolýzou tukové tkáně (obvykle v rozmezí 0,1 až 1,0 mmol/l) se bezpochyby významně podílejí na rozvoji metabolického syndromu a někteří autoři (M. Piro, A. Fagot-Campagna) zvýšení hladiny považují za zvýšené riziko kardiovaskulárních nemocí. Měření hladiny nalačno je však nesnadno hodnotitelné (velký rozptyl den ze dne); daleko *větší význam má postprandiální hodnota: nedostatečné snížení FFA účinkem insulinu* nebo *po zátěži glukosou* (K. N. Frayn).

Předčasná (urychlená) aterosogeneze

- často provází insulinovou rezistenci; je způsobena poškozením endotelu velkých a středních (muskulárních) arterií

chronickým subklinickým zánětem v kombinaci s hyperlipoproteinemií a pronikáním lipoproteinových částic do subintimy za tvorby ateromu, provázená nadměrnou srážlivostí krve (hyperkoagulabilitou), dále porušenou fibrinolýzou, oxidačním stresem a hyperglykemií. Abdominální tuková tkáň k tomu přispívá tím, že tvoří a vylučuje adipocytokiny kupř. PAI-1, TNF α , IL-6, rezistin, angiotensinogen, které podporují zánět, dysfunkci endotelu nebo trombogenezi. Rezistence na insulinu blokuje totiž metabolický efekt insulinu realizovaný signalizací PI3-kinasy (inaktivace glukosového transportéru GLUT 4); naopak posílením (při kompenzační hyperinsulinemii) signální dráhy Shc-Ras-MAP-kinas (*Erk* MAP) navozuje buněčné reakce, které negativně ovlivňují cévní systém jako je dysfunkce endotelu, inhibice eNO-syntasy, tvorba prozánětlivých cytokinů a adhezních molekul, diferenciace buněk hladké svaloviny. Jedním z důležitých pochodů časného stádia aterosogeneze je *diferenciace monocytů v makrofágy*, které se vyznačují schopností pohlcovat (zametací mechanismus) především malé denzní event. oxidované LDL-částice pomocí CD36 receptoru (třída B scavengerových receptorů). Tak vznikají *pěnové buňky* tvořící základ ateromu.



Obr.16: Schéma mechanismu dysfunkce cévního endotelu při chronické hyperglykémii)

Hypertenze

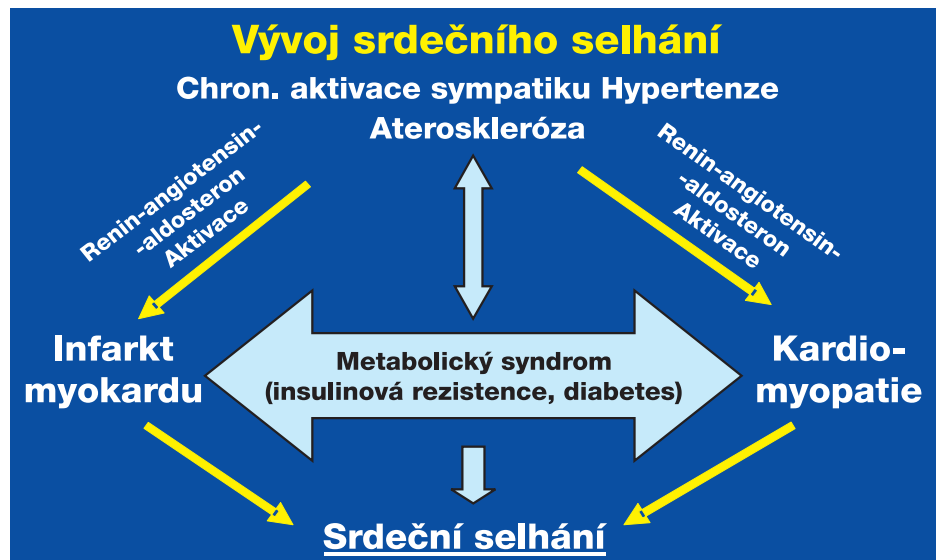
Hypertenze patří do hlavních rysů meta-

bolického syndromu. U obézních jedinců se vyskytuje až v 70 %. Vliv tukové tkáně (respektive abnormální hromadění viscerálního tuku) na zvýšení arteriálního krevního tlaku má základ ve společných mechanismech vedoucích k rozvoji metabolického syndromu. S hypertenzí úzce souvisí zvýšená aktivita sympatiku, která bývá provázena hyperinsulinémií, zvýšeným intrarenálním tlakem, zvýšením FFA v játrech, zvýšenou tvorbou angiotensinu II (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron), sekrecí leptinu (leptin stimuluje sympatikus i systém renin-angiotensin-aldosteron), vyšší senzitivitou centrálních chemoreceptorů a porušením baroreceptorového reflexu. V renálních tubulech dochází k retenci Na^+ a vody, je zhoršena schopnost vazodilatace (snížená produkce NO pro inhibici endotelové NO-syntasy), je zvýšena pohotovost k vazokonstrikci. Při zvýšeném přívodu Na^+ dochází ke zmnožení intracelulárního Na^+ a Ca^{++} pro poruchu transmembránového transportu. Bylo prokázáno, že cévní endotel u diabetiků produkuje více superoxidu než NO (snížený poměr NO/ROS). Tento nepříznivý efekt se vysvětluje paradoxním rozdělením účinku endotelové NO-syntasy, při němž je zvýšena produkce nitroargininu, který je kompetitivním inhibíto-rem eNOS (soutěží s normálním substrátem - L-argininem). Hyperglykemie a peroxynitridy mají podobný nepříznivý účinek na eNOS.

Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění končící srdečním selháním patří mezi nejzávažnější důsledky metabolického syndromu (obr. 17). *Insulinová rezistence vede k odklonu normální insulinové signalizace cestou PI-3-kinasy, která kromě účinku na glukosový transportér GLUT 4, také podporuje tvorbu NO a působí proti nepříznivému účinku VEGF (růstový faktor cévního endotelu) i PDGF (růstový faktor odvozený od destiček) a udržuje vaskulární hladké svalové buňky v diferencovaném stavu, což má významný antiaterogenní efekt. Kompenzační hyperinsulinémie vede ke stimulaci cestou MAP-kinasy a excesivní prenylaci Ras a Rho-proteinů vyvolávajících proaterogenní a proliferační účinky.*

Další nepříznivý účinek na kardiovas-



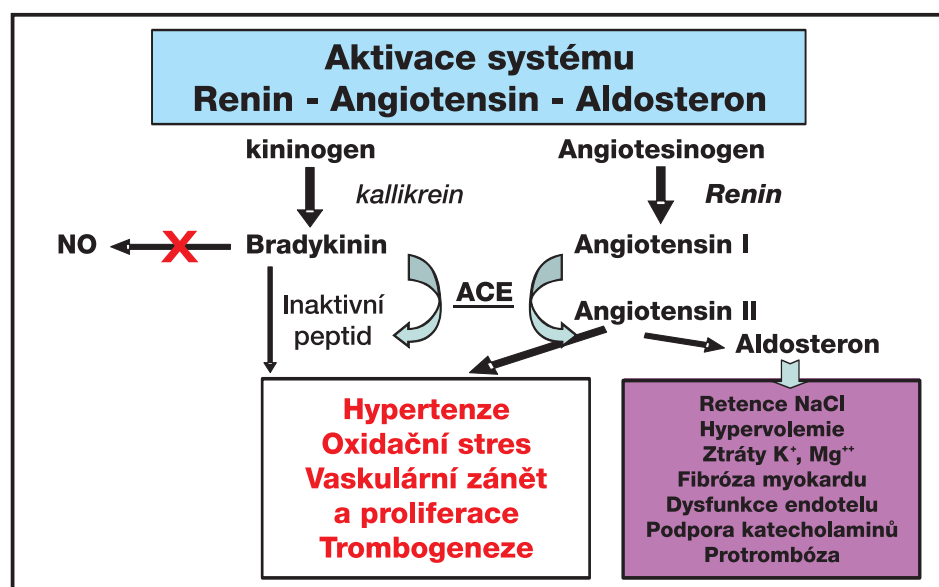
Obr.17: Vývoj srdečního selhání při metabolickém syndromu

kulární systém má *aktivace renin-angiotensin-aldosteronového systému* navozená a udržovaná rozvinutým metabolickým syndromem (obr. 18). Nepřiměřená aktivace aldosteronu způsobuje retenci Na^+ a ztráty K^+ a Mg^{2+} , podporuje aktivaci katecholaminů a navozuje centrální hypertenzi. Děje se tak potlačením příznivého účinku bradykininu na produkci NO, navozujícího vazodilataci. To pak vede k podpoře vazokonstrikce a potencování nepříznivého prozánětlivého efektu na stěnu cév a k trombogenezi.

Aplikace farmak potlačujících škodlivý efekt renin-angiotensin-aldosteronového systému jako jsou inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru angiotensinu nebo aldosteronu patří do základní terapie rizika progresu kardiovaskulárních onemocnění.

Stav aterosklerotického plátu (respektive kompaktnost fibrózní čepičky na jeho lumenální straně) je důležitým faktorem progresu aterosklerózy (obr. 19). Ztenčování fibrózního krytu způsobené proteolýzou *matrix-metaloproteinásami* (kolagenasy: MMP-1, MMP-13, gelatinasy: MMP-2, MMP-9, stromelysin: MMP-3, elastolytické kathepsiny: kathepsin S) a sníženou tlumící aktivitou jejich inhibitorů (TIMP-1 a TIMP-2) vede ke stádiu *nestabilního plátu*, kdy hrozí penetrace krve do nitra plátu a nakonec *ruptura* a vyplavení obsahu (spolu s tkáňovým trombogenním faktorem) do lumen cévy, což končí *vznikem trombu*. Dochází tak k náhlému uzávěru postižené arterie a k akutní ischemii, projevující se jako *akutní infarkt myokardu* nebo *ischemická mozková mrtvice*.

Na komplexním procesu se podílejí cy-



Obr. 18: Nepříznivý efekt angiotensinu II a aldosteronu na kardiovaskulární systém

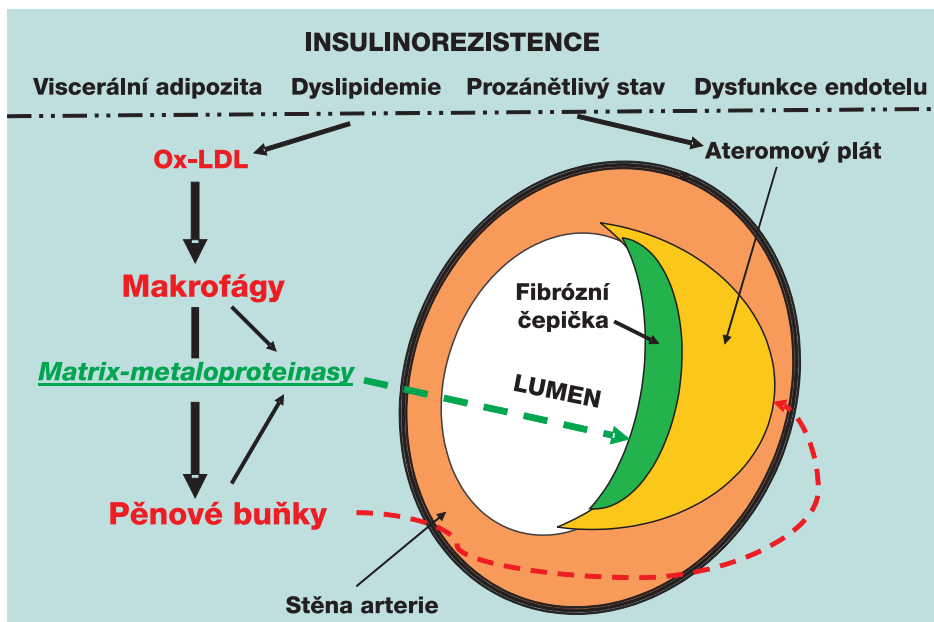
tokiny (MCP-1, TNF α), adhezní molekuly (VCAM-1 a faktor stimulujiící kolonie makrofágů (M-CSF) secernované monocyty a dalšími prozánětlivými buňkami. Aktivované lymfocyty interakcí svého membránového antigenu CD40 s ligandem (CD40L, CD154) na povrchu vaskulárních endotelových buněk, makrofágů a buněk cévní hladké svaloviny navodí expresi výše uvedených proaterogenních a prothrombotických molekul (obr. 20).

V poslední době se začíná přičítat významná úloha **endokannabinoidnímu systému** jako možného cíle pro terapeutický zásah při léčení rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Endokannabinoidní systém (EC) je fyziologický systém, který tvoří kanabinoidní receptory, **kanabinoid typu 1** (CB 1) a **typu 2** (CB 2) a jejich přirozené ligandy - *anandamid* a *2-arachidonylglycerol* (2-AG). Systém hraje důležitou úlohu v **udržování energetické rovnováhy** tím, že ovlivňuje centrální i periferní faktory působící na příjem potravy, lipidový a glukosový metabolismus a na akumulaci tuku; kromě toho ovlivňuje závislost na nikotinu. *Chronicky zvýšená aktivita EC-systému bývá sdružena s obezitou a s chronickým tabakismem.* To pak vede ke zvýšení hladiny endogenních endokannabinoidů, k narušení zpětnovazebního mechanismu a tím i udržování homeostáze. *Rimonabant* je prvním **selektivním blokátorem CB₁-receptoru**, který *normalizuje EC-systém, snižuje příjem potravy (chuť k jídlu) a tělesnou hmotnost, zlepšuje lipidový a glukosový metabolismus, citlivost na insulin, usnadňuje odvykání na nikotin (snižuje tak riziko kardiovaskulárních onemocnění).*

Další onemocnění nebo abnormality spojené s rozvojem metabolického syndromu

Nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD)

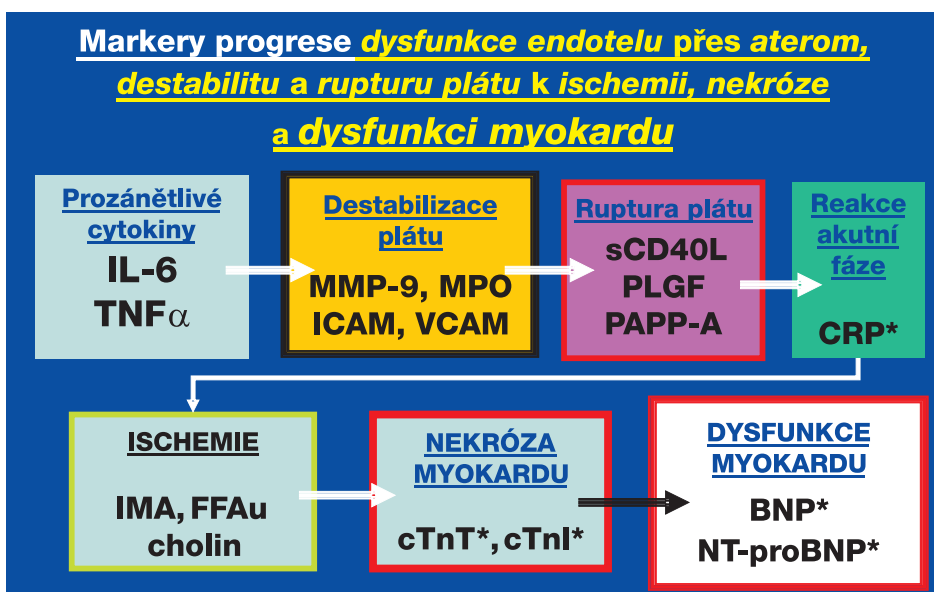
Považuje se za jaterní komponentu metabolického syndromu. Vyskytuje se u převážné většiny obézních jedinců s metabolickým syndromem. Těžká forma - **nealkoholová steatohepatitis (NASH)** - může končit úplným jaterním selháním. Je třeba na ni myslet při současném výskytu obe-



Obr. 19: Zvýšená vulnerabilita ateromových plátů (narušení fibrózní čepičky) při insulinorezistenci

zity (BMI > 25 kg/m²) a zvýšení ALT. Její vznik nemusí na počátku provázet viscerální obezita, ale jsou přítomny některé rysy insulinové rezistence (*zvýšená tvorba VLDL a vysoký obrat triacylglycerolů v játrech*). Dochází k nedostatečné β -oxidaci FFA v jaterních mitochondriích, což přispívá k lipoperoxidaci, mitochondriální dysfunkci a zvýšené tvorbě cytokinů. Je zvýšen leptin, TNF α a rezistin, ale snížen adiponektin. Nealkoholová steatohepatitis je **kombinace steatózy, zánětu a nekrózy**. Jedna z hypotéz předpokládá působení dvou mechanismů: (1) akumulaci tuku v játrech, (2) zvýšenou tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS) a z toho rezultující zvýšenou peroxidaci lipidů v játrech (snížená antioxidační obrana) s následným po-

škozením hepatocytů (zánět, apoptóza, nekróza). Prozánětlivé mediátory z jater i tukové tkáně spolupůsobí v patogenezi NASH. Chronický zánětlivý proces navodí tvorbu cytokinů, chemokinů a dalších signálních molekul, což vede k aktivaci hvězdicových buněk bohatých na tuk (Ito-ovy buňky) a k jejich transformaci na myofibroblasty, které jsou zodpovědné za nadměrnou produkci extracelulární matrix, fibrogeny a fibrózu. Rozdíly mezi skupinou pacientů postižených těžkou formou steatohepatitidy a skupinou s rozvíjející se fibrózou spočívá pravděpodobně v rozdílné nadměrné genové expresi; u steatohepatitidy jsou to prozánětlivé a proapoptózní geny, kdežto u fibrózy se uplatňují geny podporující tvorbu kola-



Obr. 20: Biomarkery progrese dysfunkce endotelu, nestability plátu, ischemie a dysfunkce myokardu

genu. Léčení spočívá v redukcii tělesné hmotnosti (dieta, pohyb), v podávání orlistatu (inhibice absorpce tuku) a pioglitazonu (má protizánětlivý a insulin-senzitivující účinek).

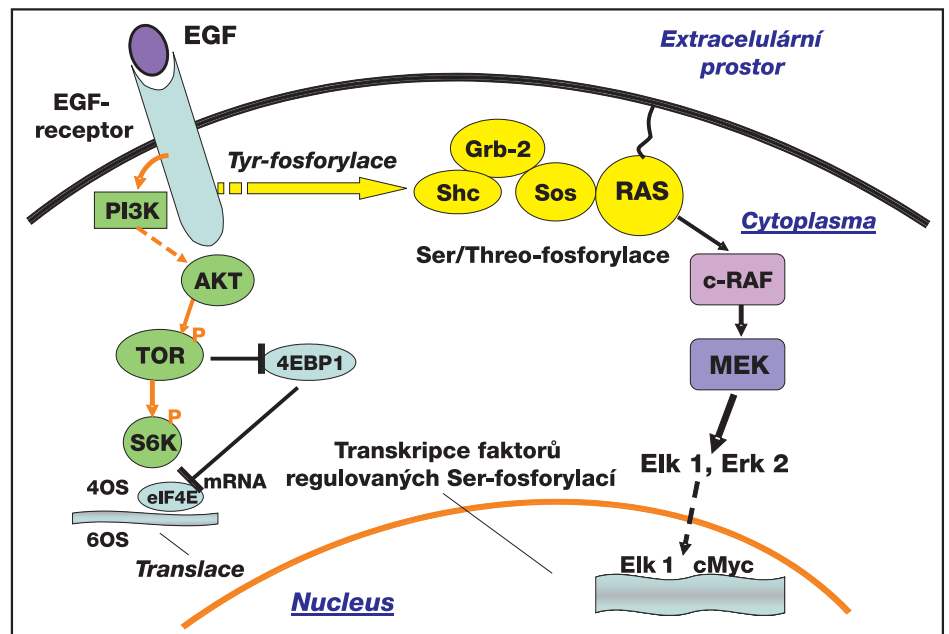
Nádorová onemocnění

Je známo, že u metabolického syndromu bývá zvýšený výskyt některých nádorových onemocnění (kolorektální karcinom, nádory mléčné žlázy apod). Může to souviset s trvalou aktivací růstových faktorů, jejichž signální dráhy mají stejné transdukční molekuly jaké jsou u signalizace insulinového receptoru (obr. 21).

Onkogenní PI3K

Fosfatidylinositol-3-kinasa fosforyluje za normálních okolností fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP₂) za vzniku fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfátu (PIP₃) a jeho derivátů, které působí jako druhý posel navozující signalizaci řady buněčných aktivit jako je proliferace, přežívání, motilita nebo diferenciace (obr. 21). Mutace PI3K znamenají narušení těchto procesů. Tak byla popsána onkogenní mutace PI3KCA, což je gen, který kóduje katalytickou podjednotku kinasy PI3K - p110 α , která má vysoký onkogenní potenciál; stává se tak vhodnou cílovou molekulou antikancerogenního zásahu.

V klidové fázi buňky stabilizuje a inaktivuje kinasovou aktivitu p110 α vazba s regulační podjednotkou p85. Stimulací navozenou signalizací růstového faktoru se inhibiční vazba uvolní a katalytická podjednotka PI3K se tak může připojit k plasmatické membráně, fosforylovat PIP₂ na PIP₃, který přitáhne proteiny homologní s doménou PLECKSTRINu. Patří mezi ně serin/threonin-proteinkinasa Akt nebo PDK1 event. PDK2. PIP₃ aktivuje Akt fosforylací na T308 a S473. Aktivovaná Akt je hlavní a nezbytný mediátor regulace signalizace růstového a proliferačního efektu PI3K-dráhy. Stimuluje syntézu proteinů aktivací ribosomového proteinu S6 a translačního iniciačního faktoru 4E. Mechanismus signalizace je velmi složitý a obsahuje řadu signálních molekul. Jednou z nich je rodina transkripčních faktorů FOXO a NF- κ B. Zatímco FOXO proteiny mají inhibiční efekt (zvyšují expresi inhibitoru cyklin-dependentních kinas p27^{kip1}



Obr. 21: Schéma signalizace růstových faktorů

a p21^{kip1}), NF- κ B naopak tuto expresi potlačuje. Genetické alterace p110 α i p85 mohou navodit konstitutivní aktivaci PI3K-Akt signalizace a přispět tak k rozvoji nádorového onemocnění.

Syndrom polycystických ovarií

Tento syndrom je označován za „zloděje ženskosti“; je totiž obvykle sdružen s oligomenorheou a hirsutismem (pro hyperandrogenismus). Hyperinsulinemie způsobuje zvýšené vylučování androgenů vaječnisky. S metabolickým syndromem ho pojí insulinorezistence a obezita. U 30 % je porušená glukosová tolerance, v menším počtu se objevuje diabetes typ 2. Hladina globulinu vázajícího pohlavního hormonu (SHBG) je nízká; je zvýšená hladina volného testosteronu, pulzní frekvence a amplituda secernovaného luteinizačního hormonu (LH). Poměr LH/FSH je vyšší než 2,5 (normálně < 2,0).

Koagulopatie

Je charakterizovaná zvýšenou protrombotickou a sníženou fibrinolytickou aktivitou. Projevuje se to aktivací trombocytů, zvýšenými plasmatickými koncentracemi fibrinogenu, zvýšenou expresí inhibitoru -1 plasminogenového aktivátoru (PAI-1).

Astma

Některé klinické studie ukazují souvislost výskytu astmatu s obezitou (zvýšení BMI)

nezávisle na přítomnosti atopie (není kupř. eosinofilie). Leptin, člen IL-6 rodiny, produkovaný ve zvýšené míře adipocyty při obezitě podporuje uvolnění IL-6 z makrofágů a lymfocytů. IL-6 pak zvyšuje tvorbu prostaglandinu E2 (PGE2) a stimuluje tak imunitní systém a indukuje produkci dalších cytokinů jako je IL-4, IL-5, IL-13, aktivuje Th2-lymfocyty. Vztah mezi obezitou a astmatem naznačuje též určitá genetická propojenost (kupř. Glu27 varianta β_2 -adrenergního receptoru).

Syndrom obstrukční spánkové apnoe

Spánková apnoe je charakterizována opakujícími se epizodami okluzí horních cest dýchacích vedoucích k těžké hypoxii a k přerušením spánku. Epidemiologické studie ukázaly, že tyto stavy bývají spojeny s nadváhou, predispozicí ke kardiovaskulárním chorobám, dále k hypertenzi, diabetu typu 2 a dyslipidemii. Předpokládá se, že apnoe nebo hypopnoe a snížená saturace O₂ je nezávislou příčinou rezistence na insulin. Dochází při tom ke zvýšení mozkové aktivity a k vyplavování katecholaminů, což je stresovým signálem pro navození insulinorezistence.

Shrnutí

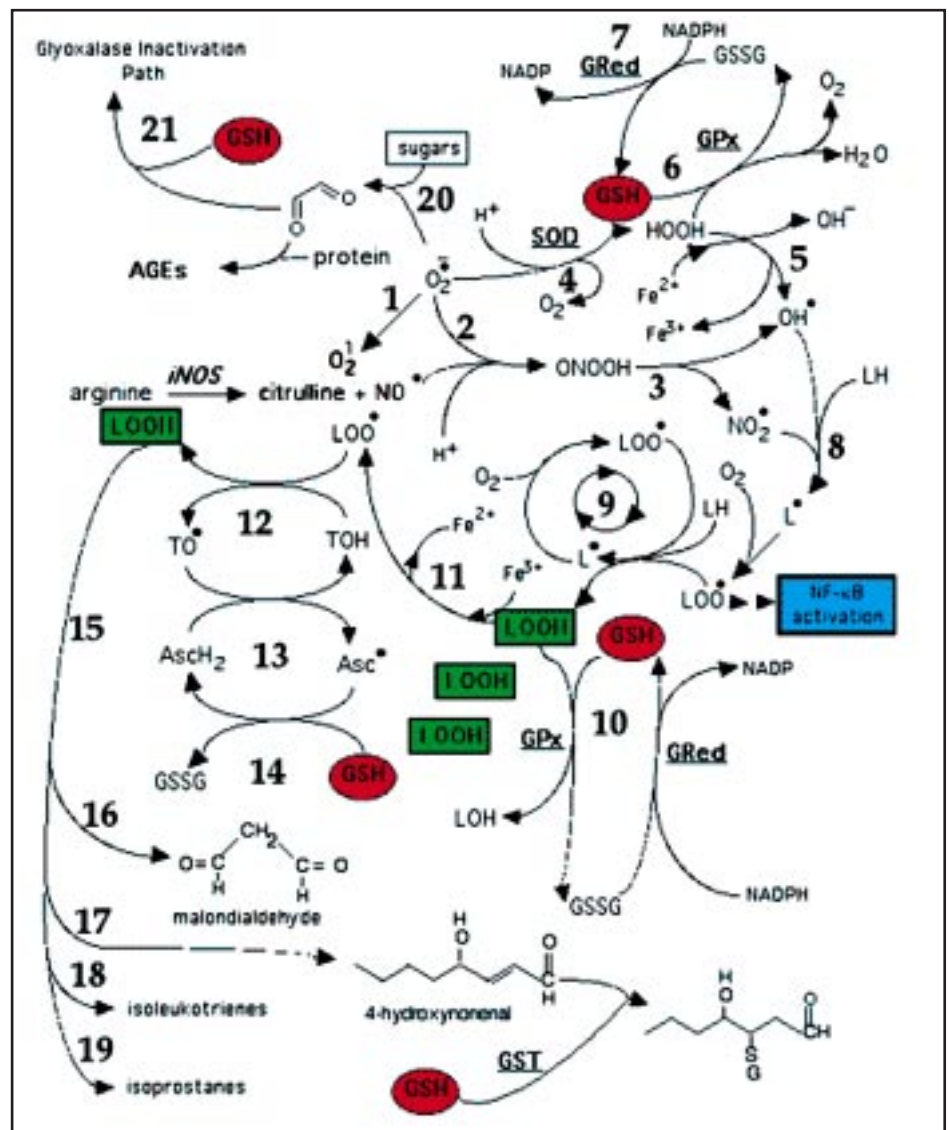
Metabolický syndrom je podkladem řady civilizačních chorob, jako jsou onemocnění kardiovaskulární, diabetes mellitus, obezita, některá nádorová, autoimunitní

nebo metabolická onemocnění; výčet nebude konečný. Příčiny jsou genetické, epigenetické a environmentální (životní styl). Současný (moderní) člověk je potomkem dávných předků, kteří přežili díky tomu, že se dokázali přizpůsobit na měnící se (především na nepříznivé) podmínky životního prostředí, zejména pak na dlouhodobý nedostatek potravy. Výhodu měli ti, kteří v době dostatku potravy dokázali tvořit zásoby metabolické energie zejména ve formě tuku, a naopak v době delšího strádání (zimní období, dlouhodobé cesty za hledáním nového životního prostoru po mořích nebo nehostinnou krajinou) dokázali výrazně šetřit metabolickou energii. Tato adaptace energetického metabolismu byla postupně zakotvena do genomu. Jsme proto (jako jejich potomci) relativně dobře adaptováni na překonání i delšího hladovění, ale náš organismus nedokáže beztržně zvládat chronický přebytek metabolické energie způsobený nadměrným příivodem potravy (neodpovídajícím fyzické aktivitě), která se tak stává zátěží (z patofyziologického hlediska stresem). Přebytek metabolické energie zvyšuje množství reaktivních forem kyslíku a dusíku, které nestačí zneškodnit běžná hladina antioxidantů, a tyto vysoce reaktivní látky navozují oxidační stres. Odpovědí na jakýkoli závažný stres je aktivace mechanismů první obranné linie tj systému přirozené imunity, začínající tzv. reakcí akutní fáze. Její součástí je mobilizace buněčných komponent jako jsou monocyty/makrofágy, ale také adipocyty a endotelové buňky, které začnou vylučovat prozánětlivé cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α) působící zvýšenou produkcí proteinů akutní fáze (C-reaktivní protein) v játrech. Důležitou roli hraje tuková tkáň, především viscerální, která při zvýšené lokální produkci TNF α dostává hypertroficko-hyperplastickou stimulaci a začne expandovat. Preadipocyty se mění také v makrofágy, které jsou zdrojem dalších prozánětlivých cytokinů. Rychlou expanzí se stává tuková tkáň hypoxickou, což navodí tvorbu angiogenetických faktorů. V intermediálním metabolismu buňky zahlcované nadbytkem krevní glukosy se začnou bránit rezistencí na insulin. Všechny tyto i další doprovodné mechanismy mají původně neutralizovat „stresora“ a napravit jeho škodlivé účinky. Při neustávající zátěži nadbytku přijímané energie potravou,

se tento allostický systém nakonec zhroutí a obrátí proti vlastnímu organismu se všemi klinickými důsledky. Celý proces je velmi složitý a jeho studium především z hlediska molekulové patologie je teprve v počátcích. Souvislost mezi insulinovou rezistencí a chronickou prozánětlivou situací se hledá v určitých společných signálních drahách a v aktivaci stejných transkripčních faktorů (NF κ B a AP-1) a jejich klíčových enzymech jako je I κ B-kinasa (IKK) a c-Jun-N-terminální kinasa (JNK). Některé adipokiny potlačují insulinovou signalizaci fosforylací (na serinu/threoninu) insulin-responzivního substrátu-1 (IRS-1), takže signál pro glukosový transportér (GLUT4) se neuplatní. Neesterifikované mastné kyseliny (FFA) prostřednictvím proteinkinasy C (PKC) mohou také aktivovat IKK a JNK. Aktivace tukové perivaskulární tkáně se podílí nejenom na systémovém mírném chronickém

zánětu, ale autokrinním/parakrinním účinkem působí na sousedící endotelové buňky i na hladkou svalovinu a přispívá tak ke vzniku endotelové dysfunkce vedoucí k aterosogeneze. U obézních jedinců hladina adiponektinu (protizánětlivého adipokinu) klesá, což vede nejen k oslabení protizánětlivých mechanismů, ale též ke snížení jeho příznivého účinku na metabolismus glukosy a mastných kyselin (pro jeho efekt AMP-aktivované proteinkinasy).

Ozdravné zákroky jsou velmi jednoduché tj. zabránit rozvinutí metabolického syndromu prevencí. Znamená to dodržovat správnou rovnováhu mezi příjmem hodnotných živin a energetickým výdejem; začít však je třeba nejlépe ještě před porodem. Ale i tam, kde se metabolický syndrom rozvíjí nebo už dokonce má klinické projevy, je možno leccos zachránit (nebo alespoň nezhoršovat) - změnit dosavadní škodlivý životní styl a vzniklé pa-



Obr. 22: Schéma oxidačních a antioxidačních metabolických reakcí navozených obranou proti oxidačnímu stresu (význam udržování dostatečné hladiny GSH)

tologické situace léčit nově se objevujícími léky vyvíjenými na základě nových poznatků molekulové patobiochemie a farmakogenetiky vycházející z hledání klíčových molekul buněčné signalizace rozvíjejícího se metabolického syndromu. Terapie začíná opouštět empirický princip a charakter jde přímo na hlavní komponenty mechanismu patologických stavů, tzv. Mechanism-Based-Medicine.

Dodatek

Hypotéza o vlivu prehistorického rozvoje zemědělství na výskyt diabetes typu 2 v populaci (vliv konzumace „Phase 2 Protein Inducers“) [dle B. H. J. Juurlinka]

V této hypotéze se předpokládá, že populace živící se po tisíciletí jako pastevcí a zemědělci se na rozdíl od populace lovců a sběračů adaptovala na mnohem méně pestrou potravu, která u ní v průběhu generací navodila rezistenci vůči vzniku diabetu typu 2. Vysvětluje se to genetickým selekčním tlakem, při němž přežívali především jedinci, u nichž se zvýšila odolnost vůči oxidačnímu stresu (i při omezeném výběru stravy obsahujícím méně přirozených antioxidantů) zvýšenou expresí genů pro proteiny fáze 2. Jde o proteiny (enzymy) antioxidantního obranného systému, což jsou antioxidanty a metabolické dráhy dependentní na redukovaném glutathionu (GSH) jako je: *cystein/glutamát-antiportér*, *L-γ-glutamyl/L-cysteinligasa* (klíčový enzym pro syntézu GSH), *NAD(P)H-chinon-oxireduktasa*, *glutathionreduktasa* a *glukosa-6-fosfátreduktasa*, dále *glutathion-S-transferasy* (A, M, P); kromě toho sem patří též *H* a *L-ferritinové řetězce* (poutající volné Fe přispívající k oxidačnímu stresu), *peroxiredoxin* (ovlivňující thioredoxin-dependentní peroxidasu), *thioredoxin-reduktasy*, *hemoxigenasa 1*, *metalothioneiny* a další. Koordinovaná zvýšená exprese genů pro tyto proteiny fáze 2 snižuje oxidační stres v tkáních a tedy zlepšuje obranu organismu proti vzniku patologických stavů spojených s rozvojem metabolického syndromu (vznikající škodlivým účinkem životního stylu - přemíra přívodu metabolické energie, nevhodná strava a nedostatek pohybu - u jedinců dnešní populace v civilizovaných zemích) jako je diabetes typu 2, ateroskleróza, hypertenze apod.

Navození odpovědi proteinů fáze 2 na

oxidační a elektrofilní stres spočívá v alteraci triady signálních proteinů tj. *komplexu aktin-Keap 1* a *transkripčního faktoru Nrf2*. Stresový signál uvolní Keap1 z vazby na aktin a Keap1 se tak může navázat a *aktivovat antioxidantní responzivní element (ARE)* promotorové části genů kodujících proteiny (enzymy) fáze 2 (Obr. 22).

Mechanismus tvorby a odstraňování silných oxidantů

Oxidační stres vzniká, když produkce oxidantů převažuje nad obranným antioxidantním mechanismem. Superoxidový radikál umožňuje vznik velmi reaktivního singletového kyslíku (reakce 1 na schématu), který pokračuje vznikem peroxynitritu (reakce 2) a dále NO-radikálu (reakce 3); superoxid se může také metabolizovat na hydrogenperoxid (reakce 4) a dále v přítomnosti přechodného kovu (Fe, Cu) na hydroxylový radikál (reakce 5), který může iniciovat peroxidační kaskádu (reakce 8 a 9). Peroxidy lipidů mohou poskytovat další silné oxidanty jako jsou peroxyl-lipidy, alkoxylové radikály nebo dikarboxyly jako je malondialdehyd (reakce 16), α a β -nenasycené aldehydy (kupř. 4-hydroxynonenal) (reakce 17). Lipidové peroxidy stimulují tvorbu prozánětlivých isoleukotrienů (reakce 18) nebo isoprostanoidů (reakce 19).

Vůči tomu působí **GSH-dependentní obranný systém**, který

- (1) likviduje hydrogenperoxid za katalýzy *glutathionperoxidasy (GPx)* (reakce 6) i peroxidy lipidů (reakce 10),
- (2) redukuje oxidovaný askorbát nutný pro regeneraci vitamínu E z tokoferoxylového radikálu,
- (3) neutralizuje 4-hydroxynonenal za přítomnosti *glutathion-S-transferasy (GST)*; je také
- (4) kofaktorem podílejícím se na odstraňování glyoxalu a methylglyoxalu (reakce 21).

Intracelulární koncentrace GSH se pohybuje v rozmezí 2 - 10 mmol/l. Při oxidačních reakcích se GSH oxiduje na GSSG; pro regeneraci na GSH je nutná přítomnost *glutathion-reduktasy*, která potřebuje donor elektronů, kterým je NADPH. Ten je poskytován při reakcích katalyzovaných *glukosa-6-fosfátdehydrogenasou (G6PDH)*.

Vznik zemědělství znamenal značný zásah do vývoje lidstva ve starší době kamenné. Týkalo se to především několika menších oblastí v Africe, Eurasii i Americe, kde lidé opustili tradiční způsob potulujících se skupin lovců a sběračů, živících se převážně pestrou rostlinnou stravou bohatou na „proteiny indukující fázi 2“ (phase 2 protein inducers) jako jsou různé kořinky, cibuloviny, ovocné plody nebo bobule. Populace zemědělců/pastevců živící se stravou s daleko nižším obsahem antioxidantů (převážně cereálie) se musela na tuto změnu postupně adaptovat posílením odpovědi na oxidační stres zvýšenou produkcí proteinů fáze 2. Přežívali tak především jedinci, kteří se dokázali takto přizpůsobit zvýšenou expresí příslušných genů.

Tato hypotéza konvenuje s hypotézou o šetření energie v době nedostatku a tvorbou energetických zásob v organismu v období hojnosti. Minulost životního stylu prehistorických lidí a přizpůsobení se různým podmínkám v průběhu vývoje zůstává uložena v genomu buněk potomků dvou velkých odlišných skupin: primitivních zemědělců a sběračů-lovců. Dnešní civilizovaná a civilizující se společnost reaguje proto s různým úspěchem udržet si dobré zdraví v podmínkách zvyšujícího se oxidačního stresu navozujícího tzv. civilizaci choroby.

Mezi antioxidanty (podporující antioxidantní obranu), které jsou obsažené v poměrně vysokém množství v zeleninové stravě současných lidí, patří kupř. *kaempferol*, flavonoid nalézající se v kedlubnách, kvěťáku, pórku nebo křenu, také v bobulích angreštu a v jahodách, *další flavonoid* je obsažený v borůvkách a brusinkách, *ellagová kyselina* v ostružinách a v jahodách, flavoligan *silibin* v plodu některých bodláků (mléč zelinný), *kurkumin*, což je polyfenolová kyselina v kurkumě, *sulforafan* v brokolici, *diallylsulfid* v česneku. Jiné fyto-sloučeniny, jako je flavonoid *kvercetin*, navozují antioxidantní reakci až při vyšší koncentraci; nalézají se v cibuli a dále v ostružinách a v borůvkách, trnkách, méně pak v jablkách, třešních nebo rybízu.

Stejně antioxidanty jsou dnes využívány jako dietní doplňky při chemoprevenci nádorového onemocnění; snižují incidenci poškozování DNA a tedy i počet mutací podporujících nádorovou proliferaci.