

Role glutathionu u infekcí a v diabetologii

MUDr. et RNDr. Giovanna De Luca,
endokrinolog, Řím, Itálie

Z klíčové role endogenního GSH při ochraně buněk před oxidačním poškozením, v udržení buněčné homeostázy a v obranných mechanismech proti xenobiotikům vyplývá, že v situacích, kdy je třeba zapojení GSH do detoxikačních reakcí, může dojít k vyčerpání endogenního glutathionu a tím ke zhoršení antioxidační obrany.

Diabetes mellitus 2. typu, chronická hepatitida, virová infekce, syndrom dechové tísně a Parkinsonova choroba patří mezi různé lidské nemoci spojené k výrazným snížením endogenní hladiny GSH.

Diabetes a glukózová tolerance

Je známo, že diabetes mellitus 2. typu (DM) je spojen se zvýšeným rizikem mortality z jakýchkoli příčin i kardiovaskulární mortality.

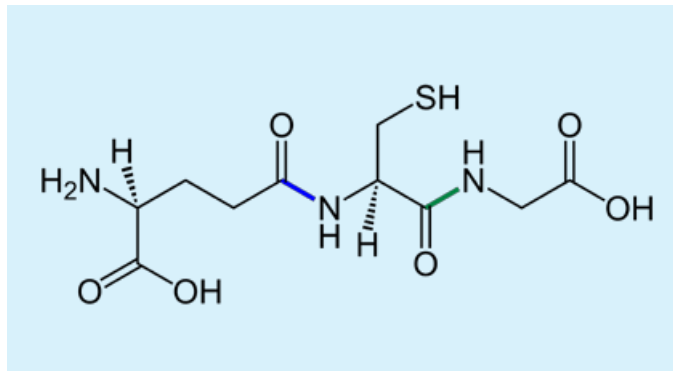
Existuje mnoho důkazů, že hyperglykémie generuje ROS a v konečném důsledku vede ke zvýšení oxidačního stresu v různých tkáních, které hrají klíčovou roli v rozvoji jak mikrovaskulárních, tak makrovaskulárních diabetických komplikací.

Z řady studií vyplývá, že různé mechanismy (např. polyolová cesta, tvorba koncových produktů pokročilé glykace, proteinkináza C a aktivace hexosaminové dráhy), které jsou zapojeny do patogeneze komplikací DM, jsou aktivovány mitochondriální nadprodukcí ROS. Mitochondrie jsou nutné pro produkci hyperglykemií indukovaného superoxidu, který může aktivovat množství dalších metabolických drah, v nichž se tvoří superoxid, což může ještě zvýšit škodlivé účinky hyperglykémie.

Tato pozorování odůvodňují prospěšnost používání antioxidantů, jako je GSH, ke snížení oxidačního stresu a z toho vyplývajících poškození.

V dřívějších studiích byla prokázána souvislost abnormálně nízkých hladin intracelulárního GSH se sníženou citlivostí k inzulínu a sníženou glukózovou tolerancí u pacientů s DM 2. typu; tyto studie prokázaly kapacitu exogenního podávání GSH pro zvýšení příjmu glukózy buňkami a zlepšení sekrece inzulínu indukovaného glukózou.

Kromě toho byl pozorován vztah mezi vysokými hladinami homocysteinu a oxidačním stresem u pacientů s diabetem 2. typu s albuminurií a bez albuminurie.



U těchto pacientů byl pozorován výrazný nárůst hladin MDA a pokles hladin GSH, výraznější u pacientů s mikroalbuminurií, což zvyšuje pravděpodobnost kardiovaskulárních komplikací. U těchto pacientů byla též pozorována hyperhomocysteinémie, která může vyvolat cévní dysfunkce pravděpodobně zvýšením oxidačního stresu (Tab. VI).

Tyto výsledky tedy potvrzují, že u pacientů s DM a s mikroalbuminurií hyperhomocysteinémie významně souvisí se zvýšením oxidačního stresu a snížením hladiny GSH. Tyto změny mohou přispět k cévním onemocněním, jejichž prevalence je u této skupiny pacientů vysoká.

Glutathion a virové infekce

Mnoho z mechanismů patofyziologie virových onemocnění zahrnuje poruchu redoxní rovnováhy buňky ve smyslu oxidativního stresu, což má za následek poruchu regulace GSH.

V experimentálních modelech virových infekcí bylo pozorováno snížení hladiny celkového GSH a zvýšení hladiny GSSG a MDA. Tyto studie ukázaly, že GSH může být ztracen v dvoustupňovém módu.

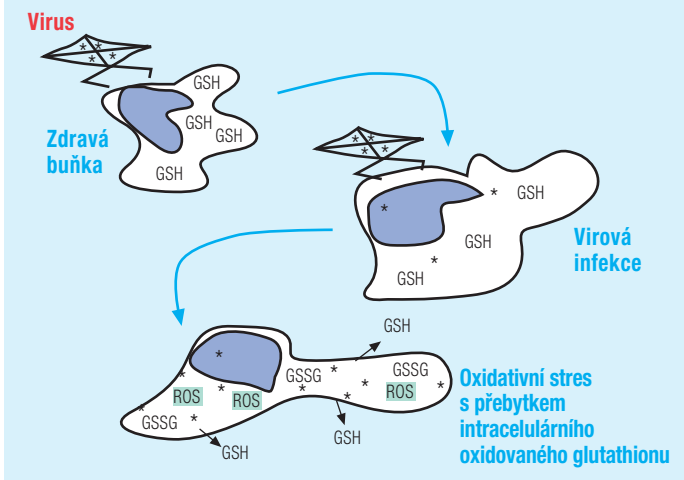
V prvním kroku dochází k ztrátě GSH při počáteční interakci mezi virem a buněčnou membránou, přes kterou uniká GSH z vnitřku buňky do média (Obr. 25). To má za následek výměnu Na⁺/H⁺ v buněčné membráně a tím dochází k acidifikaci. Bylo prokázáno, že kyselé prostředí v buňce je pro virové infekce výhodné tím, že urychluje virové fúze a zrychluje replikace viru.

Tab. VI. Oxidativní stres u diabetu: hladiny malondialdehydu (MDA), GSH, GSH-peroxidázy a homocysteinu u kontrolních subjektů a pacientů s diabetem mellitus typu 2, normoalbuminurií (Mic-) a mikroalbuminurií (Mic+). (Ozdemir G. 2005; mod.).

	Kontrolní průměr ± SD (medián)	Mic (-) průměr ± SD (medián)	Mic (+) průměr ± SD (medián)
MDA (μmol/L)	0.07±0.02 (0.07)	0.09±0.01 (0.09)*	0.13±0.02 (0.13)*
GSH (mmol/L RBC)	2.1±0.49 (2.1)	0.99±0.26 (0.95)*	0.64±0.14 (0.63)*
GPx (MU/mol Hb)	3.11±2.49 (2.17)	0.79±0.29 (0.69)**	0.68±0.08 (0.66)*
Homo (μmol/L)	9.5±1.9 (9.8)	9.8±4.8 (9.2)	12.0±4.6 (10.7)*

RBC=počet erytrocytů; SD=směrodatná odchylka. Statisticky významné rozdíly: Kontrolní subjekty a pacienti s normoalbuminurií: *p<0,0001; **p<0,001. Kontrolní subjekty a mikroalbuminurií pacienti: *p<0,0001; **p<0,05. Pacienti s normoalbuminurií a mikroalbuminurií: *p<0,0001

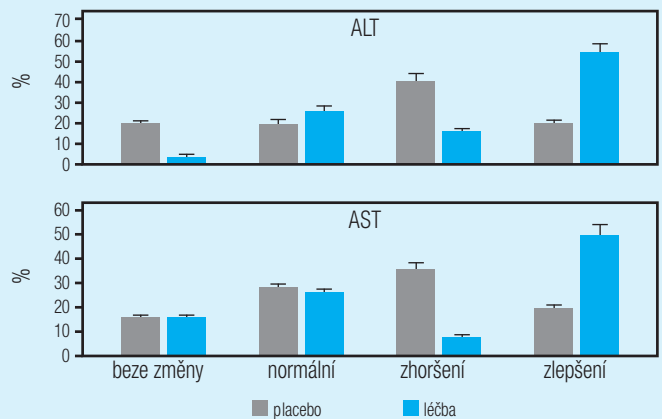
Obr. 25. Glutathion a virová infekce: během virové infekce se GSH ztrácí ve 2stupňovém módu (Morris D. 2013; mod.).



Ke druhému kroku ztráty GSH dochází během replikace viru kvůli k rychlému zabudování cysteinu do proteinů virového genu RNA, které jsou bohaté na tuto aminokyselinu. Tato pozorování byla podpořena experimentálními studiemi *in vitro* a *in vivo*, které prokázaly schopnost exogenního GSH snížit virovou replikaci a snížit poškození tkání u několika virových modelů včetně virů chřipky, herpes simplex virů, cytomegalovirů a viru HIV. Mechanismus, pomocí něhož GSH inhibuje replikaci viru u těchto modelů, se vztahují k jeho schopnosti přímo inhibovat virové proteiny, které jsou zásadní pro replikaci viru, jako je tomu v případě viru chřipky, a zabránit oxidativnímu stresu a upregulaci transkripce NF- κ B, jako je tomu v případě viru HIV.

Současné perorální a intravenózní podání kombinace různých antioxidantů (včetně GSH) snižovalo intrahepatální zánětlivou odpověď u pacientů s chronickou hepatitidou C viru (HCV), kteří nereagovali na terapii interferonem.

Obr. 26. Antioxidační terapie pacientů s chronickou hepatitidou C po selhání léčby interferonem: podíl pacientů se zlepšením (Gabbay E. 2007; mod.).



Použití kombinace různých antioxidantů podávaných jak i.v., tak orálně (také i.v. GSH 750 mg/den a orálně GSH 350 mg/den) bylo spojeno s významným poklesem hladin transamináz

Na konci 24týdenní léčby byl pozorován výrazný pokles hladiny ALT u 52 % pacientů léčených antioxidantovou terapií v porovnání s 20 % u pacientů, kteří užívali placebo ($p = 0,05$). Hladiny AST poklesly u 50 % pacientů léčených antioxidanty v porovnání s 20 % u pacientů ve skupině placebo (Obr. 26).

Na závěr je možno shrnout, že tato pozorování prokazují roli oxidačního stresu v patogenezi virových infekcí a také zdůvodňují užitečnost dalšího výzkumu použití GSH v kombinaci s antivirovou terapií v rámci managementu virových infekcí.

Literatura je k dispozici u autorky
Dokončení z čísla 2/2016 (str. 8–10)

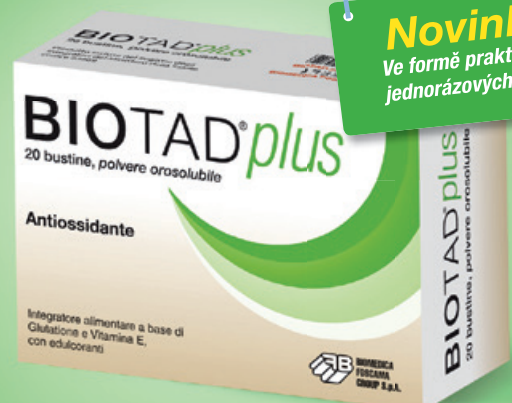
inzerce

BIOTAD[®] plus

- ✓ **Užíváte Vy nebo Vaše dítě dlouhodobě léky?**
- ✓ **Jste vystaveni zvýšené fyzické nebo psychické zátěži?**
- ✓ **Pijete alkohol, kouříte anebo se pohybujete v prostředí, kde je špatné ovzduší?**

Pak je Váš organismus včetně jater zatížen nežádoucím oxidačním stresem, jenž poškozuje zdravé buňky.

BioTAD plus je doplněk stravy obsahující 250 mg glutathionu a 6 mg vitamínu E – přispívá k ochraně buněk před oxidačním stresem



Novinka
Ve formě praktických
jednorázových sáčků

doplněk stravy