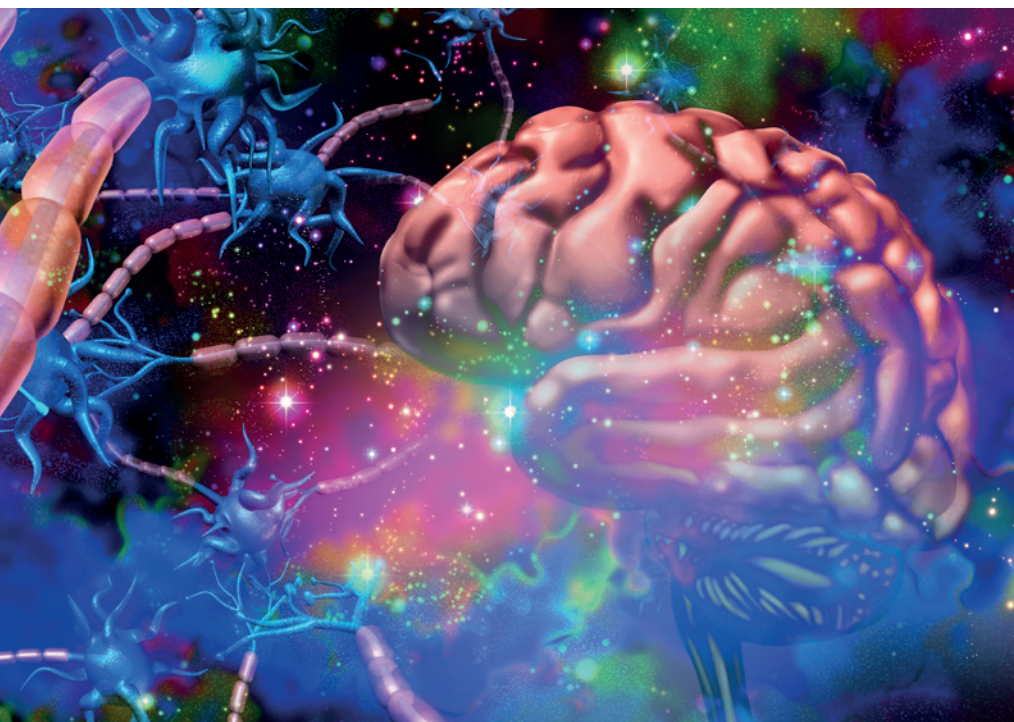


Parkinsonova nemoc a suplementace glutathionu: metaanalýza klinických studií



Parkinsonova nemoc (PD) je progresivní neurodegenerativní onemocnění spojené se stárnutím, které je charakterizováno selektivním zánikem dopaminergních neuronů. PD je celosvětově druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění se stoupající prevalencí. Jak ukazují dosavadní výzkumy, v etiologii PD hraje roli oxidativní stres a s ním související deficit intracelulárního antioxidantu glutathionu. Vzhledem k tomu, že výsledky dosavadních léčebných postupů PD nejsou optimální, je žádoucí hledání nových léčebných strategií. Vzhledem k prokázané roli glutathionu v etiologii PD je jeho suplementace potenciálně nadějným způsobem léčby. Metaanalýza dosavadních studií na toto téma byla publikována v roce 2021 v časopise *Experimental and Therapeutic Medicine*.

Glutathion

Glutathion je nejvýznamnější intracelulární antioxidant. Zasaahuje do řady biologických procesů, jako je například syntéza proteinů a nukleových kyselin, transport aminokyselin, udržování enzymů v jejich aktivní formě a udržování integrity buněčných membrán. Existuje v obou formách: v redukované (GSH) a oxidované (GSSG) formě. Poskytnutím elektronu se redukovaný glutathion stává reaktivní, snadno reaguje s další molekulou glutathionu za vzniku glutathion disulfidu (GSSG). GSH se pak může regenerovat z GSSG pomocí enzymu glutathion reduktázy (GSR). Ve zdravých buňkách a tkáních je více než 90 % celkového glutathionu přítomno jako GSH. V reakci na zvýšenou oxidační zátěž GSH oxiduje na GSSG, který může být zpět redukován na GSH. Redukovaná forma zasahuje do detoxikačních procesů jak neenzymatickým, tak i enzymatickým způsobem. V prvním případě GSH působí jako přímý antioxidant prostřednictvím reakce přenosu vodíkových iontů ze sulfhydrylové skupiny na ROS, které jsou tak inaktivovány. Ve druhém případě je GSH složkou enzymatického systému, kde glutathion peroxidáza (GSH-Px) katalyzuje redukci H₂O₂ a dalších peroxidů oxidací GSH na GSSG.

Oproti fyziologickému stavu se při patologických stavech nebo intoxikacích, které vedou ke zhoršení mitochondriální funkce, může zvyšovat uvolňování ROS. Během oxidativního stresu se vytvářejí vysoce reaktivní meziproducty, jako jsou peroxid vodíku, superoxydy a reaktivní sloučeniny dusíku, které podporují produkci kyslíkových radikálů a které nakonec vedou k poškození buněčné membrány. Jedním z onemocnění, u kterých hraje roli oxidativní stres patří právě Parkinsonova nemoc.¹

Role metabolických odchylek v etiologii Parkinsonovy nemoci

Jak ukázal výzkum, v etiologii PD hraje roli celá řada metabolických odchylek.² Patří mezi ně odchylky metabolismu některých aminokyselin, například tyrosinu a fenylalaninu. U PD je charakteristickým nálezem také porucha energetického metabolismu, například porucha regulace pentozofosfátového cyklu.

Pentozofosfátový cyklus je proces, kterým je odbourávána glukóza, je paralelní s jiným procesem, kterým je glykolýza. Zatímco při glykolýze vzniká adenosintrifosfát (ATP), tedy důležitá zásobárna buněčné energie, při pentozofosfátovém cyklu vzniká pouze zredukovaný analog NADH, totiž NADPH. U nemocných s PD je energetický metabolismus zčásti přesměrován z glykolýzy na pentozofosfátový cyklus. Další odchylkou je porucha v antioxidační ochraně organismu u pacientů s PD je nedostatečná syntéza GSH, která vede k celkové depleci glutathionu u pacientů s tímto onemocněním. Výsledkem těchto odchylek je oxidativní stres. Výzkum přináší stále více důkazů o významné roli oxidativního stresu v procesech přispívajících k degeneraci dopaminergních neuronů u pacientů s PD. Poruchy energetického metabolismu včetně snížené hladiny GSH přispívají k rozvoji tohoto oxidativního stresu, který poškozuje dopaminergní neurony a právě deficit GSH může být jedním z cílů léčebné strategie tohoto onemocnění.²

Deficit GSH je pro pacienty s PD je charakteristický. Vyčerpání mitochondriálního GSH může vytvořit příznivé podmínky pro buněčnou nekrózu, stimulovanou oxidativním stresem, při které dochází k otoku buněk a prasknutí plazmatické membrány. Zatímco za fyziologického stavu stačí buňky syn-

tetizovat dosti vlastního GSH k udržení redoxní rovnováhy, u pacientů s PD a jinými neurodegenerativními onemocněními převyšuje spotřeba GSH jeho spotřebu. Několik studií ukázalo, že významná deplece GSH (30–50 %) je spojena se zvýšeným podílem oxidovaného GSH v substantia nigra pacientů s PD.³ Bylo prokázáno že koncentrace GSH v krvi negativně koreluje s klinickou závažností tohoto onemocnění.⁴

V několika studiích bylo zdokumentováno navýšení hladiny ROS v krvi, pokles aktivity GPx a zvýšení hladiny prozánětlivých cytokinů u pacientů s PD. Právě tyto stavy vedou ke snížení koncentrace glutathionu; z toho plynoucí vyčerpání GSH poškozuje buněčnou obranyschopnost, což

Glutathion se účastní redoxních reakcí, které snižují poškození nervových buněk způsobené volnými kyslíkovými radikály.

vede k poškození buněk či dokonce k jejich zániku. Z těchto předpokladů vychází také koncepce podávání glutathionu u pacientů s Parkinsonovou nemocí.¹

Význam substituce glutathionu

Substituce GSH může do určité míry poskytnout symptomatické výhody pacientům s PD prevencí mitochondriální dysfunkce a tím snížením poškození dopaminergní funkce.⁵ Exogenní podávání GSH může kompenzovat tyto ztráty a umožňuje obnovení ochranných detoxikačních mechanismů. Glutathion není do buněk transportován jako celá molekula; exogenně podaný GSH vede ke zvýšení intracelulární koncentrace prostřednictvím hydrolyzy GSH gama-glutamyl transpeptidázou na aminokyselinové prekurzory, které jsou okamžitě přepravovány do buněk, kde slouží jako substrát pro novou syntézu GSH.

Na toto téma byla provedena řada klinických studií. Například jedna ze studií prokázala, že GSH je bezpečný pro použití u pacientů s PD. V jiných studiích^{6,7} se ukázalo, že GSH může mírně zlepšit motorické funkce u pacientů s PD. Výsledky některých studií naznačily,

že aktivita glutathionperoxidázy (GSH Px) je pozitivně spojen s hladinami GSH. GSH neenzymaticky reaguje s toxickými volnými radikály a působí také jako donor elektronů při redukci peroxidů za pomoci GSH Px.⁸ GSH Px má hlavní roli v recyklaci GSH. Zdá se, že zvýšené koncentrace GSH Px jsou prospěšné pro zmírnění nežádoucích účinků léčby PD.

Výsledky metaanalýzy podávání glukagonu u PD

Referovaná metaanalýza představuje první souhrnnou práci tohoto typu na téma hodnocení účinnosti a bezpečnosti GSH pro léčbu PD. Uvádíme základní zjištění, které metaanalýza přinesla. Především je to zjištění, že podávání glutathionu zlepšuje funkční stav pacientů, pokud jde o jejich motorické funkce. Pro hodnocení funk-

ního stavu je nejčastěji využívána škála UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Do metaanalýzy bylo zařazeno pět studií, v kterých byl tento dotazník použit. Výsledky ukázaly, že prospěšnost podávání GSH se projevuje v parametrech 3. oddílu tohoto dotazníku, kde jsou hodnoceny motorické parametry (UPDRS III). Tato data ukázala, že podávání GSH mírně zlepšuje skóre motorických funkcí u pacientů s PD (oproti kontrolní skupině, kde GSH nebyl podáván).

Dalším zjištěním byl pozitivní vliv, který má podávání GSH na hladinu enzymu glutathion peroxidázy (GSH-Px). Tato hladina byla hodnocena celkem ve 4 studiích. V séru pacientů, kterým byl podáván GSH, byly hladiny GSH-Px významně vyšší než u kontrol.

Hodnocení nežádoucích účinků podávání GSH ve studiích ukázalo, že glutathion je bezpečná látka, která oproti placebo nezvyšuje výskyt nežádoucích účinků. Vyskytly se jen méně závažné účinky jako gastrointestinální podráždění, bolesti hlavy, či poruchy spánku, ale nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinou, v které byl podáván GSH a kontrolní skupinou.

Podle autorů se GSH jeví jako bezpečná látka, která (v dávce 300 až 600 mg denně)

není spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků ve srovnání s placebem. Studie ukázaly, že při opakovaném podávání GSH v dávkách až 5 g denně, jak perorálně, tak intravenózně, nebyla pozorována žádná toxicita této léčby.¹

Závěr

Glutathion se účastní redoxních reakcí, které snižují poškození nervových buněk způsobené volnými kyslíkovými radikály. Zatímco organismus zdravého člověka je schopen syntetizovat dostatečné množství GSH k udržení redoxní rovnováhy, u pacientů s PD a některými jinými neurodegenerativními onemocněními, u nichž bylo prokázáno, že souvisí se zvýšenou spotřebou GSH, tomu tak není a vzniká tak deficit tohoto antioxidantu. Několik studií ukázalo, že významná deplece GSH je spojena se zvýšeným podílem oxidovaného GSH v substantia nigra pacientů s PD. Experimenty in vitro naznačují, že zvýšená deplece GSH vede k selektivnímu poškození aktivity mitochondriálního komplexu I. Substituce GSH může proto do určité míry přispět k symptomatickému zlepšení u pacientů s PD například tím, že přispívá k prevenci mitochondriální dysfunkce a tím působí proti poškození dopaminergní funkce.

Metaanalýza studií, o které referujeme, ukázala, že glutathion může přispět ke zlepšení motorických funkcí u pacientů s PD. Dále metaanalýza ukázala, že podávání GSH přispívá i navýšení hladin glutathion peroxidázy a tím i k recyklaci glutathionu v buňkách. Zdá se, že zvýšené koncentrace tohoto enzymu jsou prospěšné a přispívají ke zmírnění nežádoucích účinků léčby PD. Podávání glutathionu se podle autorů metaanalýzy jeví jako bezpečná léčba, která nepřináší žádné závažné nežádoucí účinky. Autoři konstatují, že provedení dalších studií přispěje k dalšímu výzkumu významu glutathionu u pacientů s Parkinsonovou nemocí, včetně upřesnění optimálního dávkování.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
EdukaFarm, Praha

LITERATURA

1. Wang HL, Zhang J, Li YP, et al. Potential use of glutathione as a treatment for Parkinson's disease. *Exp Ther Med* 2021;21:125.
2. Ostrakhovitch AE, Song ES, Maced JKA, et al. Analysis of circulating metabolites to differentiate Parkinson's disease and essential tremor. *Neuroscience Letters* 2022;769:136428.
3. Pearce RK, Owen A, Daniel S, et al. Alterations in the distribution of glutathione in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1997;104:661-677.
4. Mischley LK, Standish LI, Weiss NS, et al. Glutathione as a biomarker in Parkinson's disease: associations with aging and disease severity. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016: 9409363.
5. Hauser RA, Lyons KE, McClain T, et al. Randomized, double blind, pilot evaluation of intravenous glutathione in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:979-983.
6. Mischley LK, Lau RC, Shankland EG, et al. Phase IIb study of intranasal glutathione in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2017;7:289-299.
7. Mischley LK, Leverenz JB, Lau RC, et al. A randomized, double blind phase I/IIa study of intranasal glutathione in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1696-1701.
8. Bharath S, Hsu M, Kaur D, et al. Glutathione, iron and Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 2002;64:1037-1048.