

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

**Úloha změny lipidového a lipoproteinového metabolismu v rozvoji
diabetické polyneuropatie**

Libuše Mařanová

Bakalářská práce
2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Libuše Mařanová**
Osobní číslo: **C16262**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Úloha změny lipidového a lipoproteinového metabolismu
v rozvoji diabetické polyneuropatie**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Seznamte se s podstatou onemocnění diabetes mellitus 2. typu, metabolickými změnami při tomto onemocnění se zaměřením na změny v metabolismu lipidů a význam jednotlivých mastných kyselin pro vznik a rozvoj diabetické polyneuropatie. Proveďte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte databázi MEDLINE.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Vladimíra Nováková Mužáková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd


Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlášení

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 4. 7. 2019

.....

Libuše Mařanová

Poděkování

Mé poděkování patří především vedoucí bakalářské práce MUDr. Vladimíře Novákové Mužákové, Ph.D. za odborné rady, trpělivost a ochotu, jež mi v průběhu zpracování práce věnovala. Chtěla bych také poděkovat své rodině a přátelům za podporu během celého studia.

ANOTACE

Diabetická polyneuropatie je nezánettivé poškozéní struktury a funkce periferních nervů při onemocnění diabetes mellitus. K rozvoji tohoto onemocnění vede inzulinová rezistence a z ní vyplývající porucha lipidového metabolismu. Důsledkem toho dochází k poškozéní nervů působením produktů lipoperoxidace, nadbytkem volných mastných kyselin v plazmě, dysfunkcí mitochondrií v axonech či výskytem atypických sfingolipidů. Šíření diabetické neuropatie může být podpořeno i změnou hladiny plazmatických lipoproteinů – snížením HDL, zvýšením LDL a TAG.

KLÍČOVÁ SLOVA

diabetes mellitus 2. typu, diabetická neuropatie, lipidový metabolismus, nervy

TITLE

The role of lipid and lipoprotein metabolism disturbance in diabetic polyneuropathy

ANNOTATION

Diabetic polyneuropathy is a non-inflammatory structure and function damage of peripheral nerves in diabetes mellitus. Insulin resistance and the resulting changes of lipid metabolism lead to the development of this disease. As a result, nerve damage is caused by lipoperoxidation products, excess free fatty acids in the plasma, mitochondrial dysfunction in the axons, or the occurrence of atypical sphingolipids. Spreading of diabetic neuropathy can be enhanced by changes in plasma lipoprotein levels – by decreasing HDL, increasing LDL and TAG.

KEYWORDS

type 2 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, lipid metabolism, nerves

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	9
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	10
ÚVOD.....	12
1. Diabetes 2. typu.....	13
1.1. Komplikace.....	13
2. Diabetická neuropatie.....	14
2.1. Rizikové faktory	14
2.2. Periferní nervový systém	15
2.2.1. Stavba a funkce nervu.....	15
2.2.2. Nervy a diabetická neuropatie	16
2.3. Patofyziologie diabetické neuropatie.....	17
2.3.1. Polyolová dráha	18
2.3.2. Hexosaminová cesta	19
2.3.3. Proteinkináza C.....	20
2.3.4. Konečné produkty pokročilé glykace	20
2.3.5. Cesta Poly (ADP-ribóza) polymerázy	22
2.3.6. Oxidační stres	22
2.3.7. Zánět	23
3. Lipidy.....	24
3.1. Složení myelinu	25
3.2. Fyziologicky významné lipidy v nervovém systému	26
3.2.1. Cholesterol a jeho deriváty	26
3.2.2. Mastné kyseliny a jejich deriváty	26
3.2.3. Fosfolipidy	27
3.2.4. Glykolipidy	28
3.2.5. Sfingolipidy	28

3.3. Metabolismus lipidů v nervové tkáni	29
4. Role lipidů při diabetické neuropatii	31
4.1. Dyslipidémie.....	31
4.1.1. Oxidované LDL	33
4.1.2. Porucha metabolismu sfingolipidů	33
4.2. Inzulínová rezistence	33
4.2.1. Inzulínová rezistence a periferní nervy.....	34
4.2.2. Zvýšení plazmatické koncentrace volných mastných kyselin	35
4.3. Mitochondriální dysfunkce	35
4.4. Omega-3 mastné kyseliny	37
5. Lipidová terapie	38
5.1. Fibráty.....	38
5.2. Kyselina lipoová	38
5.3. Statiny.....	39
5.4. Ezetimib a niacin	39
ZÁVĚR	40
POUŽITÁ LITERATURA	41

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Stavba periferního nervu	16
Obrázek 2: Cesty patogeneze diabetické neuropatie	17
Obrázek 3: Schéma polyolové dráhy	18
Obrázek 4: Schéma glykolytické a hexosaminové cesty	20
Obrázek 5: Struktura hlavních lipidů nervového systému	24
Obrázek 6: Bioenergetické mechanismy poškození nervu při DN	29
Obrázek 7: Mechanismy spojující změnu metabolismu lipidů s DN	31
Tabulka 1: Lipidové složení myelinové membrány	25
Tabulka 2: Cílové hodnoty plazmatických lipidů u diabetiků	32

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Acetyl-CoA	Acetylkoenzym A
ACSL1	Acyl-CoA syntetáza s dlouhým řetězcem 1
AGE	Konečný produkt pokročilé glykace
Apo	Apoprotein
ATP, ADP, AMP	Adenosintrifosfát, adenosindifosfát, adenosinmonofosfát
ATPáza	Adenosintrifosfatáza
CNS	Centrální nervová soustava
CPT1, 2	Karnitin palmitoyl transferáza 1, 2
DM	Diabetes mellitus
DN	Diabetická neuropatie
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
Drp 1	Dynaminu příbuzný protein 1
FABP	Protein vázající mastné kyseliny
FFA	Volná mastná kyselina
Fis1	Protein mitochondriálního štěpení
GLUT3	Glukózový transportér 3
GTP	Guanosintrifosfát
GTPáza	Guanosintrifosfatáza
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
HDL	Lipoprotein o vysoké hustotě
HMG-CoA-reduktáza	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reduktáza
IL	Interleukin
IDL	Lipoprotein o střední hustotě
JNK	Jun-N-terminální kináza
LDL	Lipoprotein o nízké hustotě
LOX-1	Lektinu podobný oxidovaný LDL receptor 1
MCT	Monokarboxylový transportér
MK	Mastná kyselina
NAD ⁺ , NADH	Oxidovaná, redukovaná forma nikotinamidadenin nukleotidu
NADP ⁺ , NADPH	Oxidovaná, redukovaná forma nikotinamidadenin nukleotidfosfátu
Na ⁺ /K ⁺ -ATPáza	Sodno-draselná pumpa
NF-κB	Nukleárního faktor kappa B

NRF-1	Nukleární respirační faktor 1
PAI-1	Inhibitor aktivátoru plazminogenu
PARP	Poly (ADP-ribóza) polymeráza
PGC-1 α	PPAR- γ koaktivátor 1 alfa = Koaktivátor 1 alfa receptorů aktivovaných peroxizomovými proliferátory typu gama
PKC	Protein kináza C
PNS	Periferní nervový systém
PPAR α	Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory typu alfa
PUFA	Polynenasycená mastná kyselina
RAGE	Receptor pro konečný produkt pokročilé glykace
ROS, RNS	Reaktivní formy kyslíku, dusíku
TAG	Triacylglycerol
TCA	Citrátový cyklus
TGF- β 1	Transformující růstový faktor beta 1
TNF- α	Tumor nekrotizující faktor alfa
UDP-GlcNac	Uridin-5-difosfát-N-acetylglukosamin
VLDL	Lipoprotein o velmi nízké hustotě
VMK	Volná mastná kyselina

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) v současné době představuje jedno z nejrozšířenějších onemocnění. Tímto onemocněním trpí zhruba 425 milionů lidí z celkového počtu světové populace, přičemž je předpokládáno, že toto množství bude dále rapidně stoupat. Za rok 2016 zemřelo v důsledku diabetu 1,6 milionu lidí. Jde o sedmou nejčastější příčinu smrti. V České republice bylo ke konci roku 2017 dle registru pojišťoven evidováno okolo 995 tisíc diabetiků, z nichž 850 tisíc bylo postiženo diabetem druhého typu. Léčba je finančně velice náročná, představuje asi 15 % nákladů celého zdravotnictví (Roglic, 2016).

Příčinou stále vzrůstajícího počtu nemocných je především nevhodný životní styl spojený s nedostatkem pohybu a obezitou. S rozvojem tohoto onemocnění souvisí častý výskyt diabetických komplikací. Jedná se především o mikrovaskulární komplikace typu diabetické retinopatie, nefropatie, neuropatie, syndrom diabetické nohy a makrovaskulární komplikace, mezi něž patří zejména kardiovaskulární onemocnění.

Diabetická neuropatie (DN) tvoří komplikace diabetu 1. i 2. typu. Pojem polyneuropatie představuje difuzní nezánnětlivé poškození funkce a struktury periferních nervů (motorických, senzitivních i vegetativních). Pokročilá stádia onemocnění vedou k invaliditě, v krajních případech i ke smrti. Terapie vedoucí k úplnému vyléčení tohoto onemocnění je dosud neznámá. Léčba je proto v současné době zaměřena hlavně na potlačení příznaků diabetické neuropatie.

Tato práce se zabývá cestami vzniku a šíření diabetické neuropatie, se zaměřením na změny lipidového metabolismu v periferních nervech.

1. DIABETES 2. TYPU

Diabetes 2. typu je chronické metabolické onemocnění vyskytující se obvykle u dospělých jedinců a osob s nadváhou. Je způsoben rezistencí buněk vůči produkovanému inzulínu, kvůli čemuž je také nazýván non-inzulín dependentním diabetem (naopak diabetes 1. typu je dán zánikem β -buněk pankreatu, což vede k absolutnímu nedostatku inzulínu). Za fyziologického stavu by glukóza pronikala do buněk a byla využita jako zdroj energie. Při inzulínové rezistenci naopak zůstává v krevním řečišti, což vede k hyperglykémii (Unger, 2008).

Výskyt diabetu stoupá se zvyšujícím se věkem. Částečně může být způsoben geneticky, částečně nevhodným životním stylem – nesprávnou stravou a nedostatečným pohybem (Haluzík, 2015). Diabetes 2. typu postihuje zhruba 92 % nemocných cukrovkou, a představuje tak hlavní formu onemocnění (ÚZIS, 2015). Příznaky mohou být méně výrazné než u diabetu 1. typu. Může se objevit nadměrné vylučování moči (polyurie), žízeň (polydipsie), pocit hladu, ztráta hmotnosti, rozmazané vidění a únava (Roglic, 2016).

1.1. Komplikace

Důsledkem metabolických změn při diabetu dochází k akutním a chronickým komplikacím. Mezi akutní komplikace patří hypoglykemické a hyperglykemické stavy. K závažným chronickým komplikacím je řazena především diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie. Dlouhodobá hyperglykémie způsobuje nejen poškození tkání a orgánů, ale i cévního řečiště. Při postižení kapilár vzniká mikroangiopatie, u větších cév pak makroangiopatie. Mikroangiopatie se objevuje nejčastěji v cévách sítnice a způsobuje tak diabetickou retinopatii. Dalším místem výskytu postižení jsou cévy ledvin, kde dochází k rozvoji diabetické nefropatie, a cévy nervového systému, což vede k diabetické neuropatii. Naopak makroangiopatie se projevuje aterosklerotickými změnami ve větších tepnách. Podmiňuje vznik ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, ischemické choroby dolních končetin a dalších onemocnění (Škrha, 2009). Tato cévní onemocnění jsou u diabetiků 2 až 3krát častější v porovnání se zdravými jedinci (Roglic, 2016).

U diabetu 2. typu bývá prvotní detekce onemocnění spojena až v polovině případů s objevem diabetických komplikací (Anděl, 2001). Ty se ale projevují až se zpožděním, a proto bývá onemocnění diagnostikováno až po několika letech od nástupu nemoci (Roglic, 2016).

2. DIABETICKÁ NEUROPATIE

Diabetická neuropatie představuje jednu z nejčastějších chronických komplikací diabetu. Jde o nezánettivé poškození funkce a struktury nervů nejen vlivem hyperglykémie, ale i dyslipidémie a inzulinové rezistence. Poškozeny mohou být nervy motorické, senzitivní i vegetativní (Rybka, 2007). V průběhu onemocnění může být pozorována motorická slabost a dysfunkce více orgánů vznikající postižením motorických a autonomních nervů (Verrotti, 2014). Nejčastější formou je periferní neuropatie, která postihuje distální nervy dolních končetin. V současné době trpí periferní neuropatií více než 8 % světové populace, přičemž se incidence u osob ve věku nad 40 let zvyšuje na 15 % (Feldman, 2017).

DN hraje dominantní roli při rozvoji syndromu diabetické nohy. Významné poškození nervů může vést k ulceraci, závažné infekci a v mnoha případech i k amputaci končetin. O tomto svědčí i fakt, že jsou amputace u diabetiků 10 až 20krát častější ve srovnání se zdravými jedinci. Globální průměr prevalence diabetické nohy se pohybuje okolo 6,4 % a postihuje častěji muže. V roce 2007 byla jedna třetina nákladů souvisejících s diabetem vložena právě na léčbu diabetických nohou (IDF DIABETES ATLAS, 2017).

2.1. Rizikové faktory

Dle metaanalýzy z roku 2015 byla zjištěna nejsilnější asociace DN s hyperglykemií, délkou trvání diabetu a věkem pacienta. Dalšími rizikovými faktory, s nimiž je silně spojena, jsou výška jedince, hypertenze, obezita, oxidační stres, kombinace zvýšené koncentrace glukózy nalačno a porušené glukózové tolerance, dále pak genetické faktory (polymorfismy genu poly (ADP-ribóza) polymerázy-1, genu katalázy, genů kódujících superoxid dismutázy, genu receptoru toll-like 4 a polymorfismy apoproteinu E), snížené množství vitamínu D, systémový zánět, metabolický syndrom a nedostatečná fyzická aktivita. Mírnější význam má dle analýzy kouření, konzumace alkoholu a dyslipidémie. Mezi komorbidity se řadí především autonomní neuropatie, periferní cévní onemocnění, kalcifikace cév a nefropatie, v menší míře deprese, kardiovaskulární onemocnění a retinopatie (Papanas, 2015).

U diabetu 1. typu bylo zjištěno, že každé 1 % přírůstku HbA1c se pojí s vyšší frekvencí výskytu DN o 10 až 15 %. Dále bylo prokázáno, že kontrola glykémie a krevního tlaku snižuje výskyt DN pouze u diabetu 1. typu (Papanas, 2015).

Několika studiemi bylo potvrzeno, že DN souvisí se sníženou hladinou HDL cholesterolu a s vyšší hladinou LDL cholesterolu a triacylglycerolů (TAG). Užíváním fibrátů a statinů může být upravena hladina těchto lipidů, a tím ovlivněno i šíření DN (Papanas, 2015).

Vztah mezi systémovými markery oxidačního stresu a DN byl potvrzen četnými studiemi. Výskyt DN koreloval s nižší hodnotou redukováného glutathionu, oxidu dusnatého, zvýšenou koncentrací methylglyoxalu a superoxid dismutázy. Zvýšená produkce plazmatického superoxidu v důsledku hyperglykémie je spojována se snížením rychlosti vedení vzruchu senzoryckým nervem (Papanas, 2015).

2.2. Periferní nervový systém

2.2.1. Stavba a funkce nervu

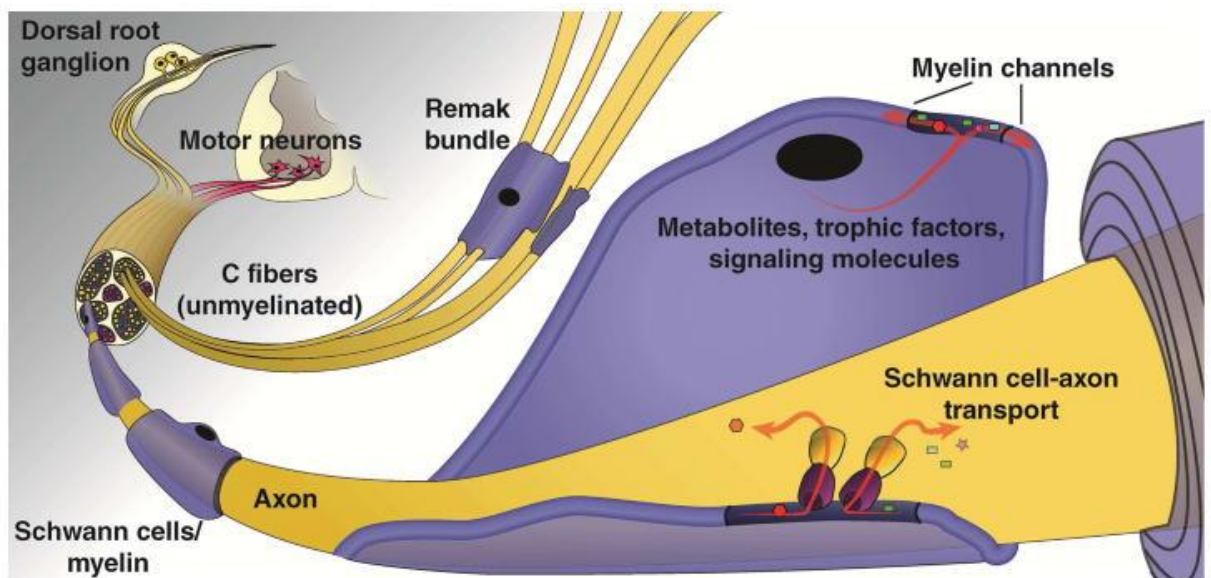
Periferní nervový systém (PNS) je složen z nervů mozkomíšních (cerebrospinalních) a vegetativních, uložených mimo centrální nervovou soustavu (CNS). Mozkomíšní systém se skládá z 12 párů kranálních nervů a 31 párů spinálních nervů. V nervovém systému se nacházejí neurony a podpůrné glie, mezi něž se řadí Schwannovy buňky a satelitní gliové buňky.

Neurony zprostředkovávají přenos signálu na ostatní buňky. Dělí se dle směru přenosu informace na odstředivé (eferentní) a dostředivé (aferentní). Eferentní neurony přenášejí informace z CNS na svaly a žlázy, naopak aferentní axony senzoryckých neuronů nesou signály z periferie do CNS. Axony neboli neurity jsou buď myelinizované nebo nemyelinizované. Myelinizované axony jsou na rozdíl od dendritů pokryty z 99 % myelinovou pochvou, která tvoří bariéru mezi mimobuněčným prostředím a axonálními kompartmenty. Myelinová pochva omezuje volný přístup glukózy a jiných metabolitů. Ranvierovy zářezy, místa ztenčení myelinové pochvy, tvoří asi 1 % axonu. Větší tloušťka axonu a jeho myelinizace souvisejí s rychlejším vedením vzruchů. Axon je pokryt speciální membránou, tzv. axolemmou, která slouží k udržování membránového potenciálu nervových buněk. Pod touto membránou se nachází axoplazma (Fischer, 2016; Nave, 2010).

Nově vznikající Schwannovy buňky se vyvíjejí v buňky myelinizované nebo nemyelinizované. Myelinizované Schwannovy buňky rotují okolo axonu a vytvářejí myelinovou pochvu s Ranvierovými zářezy. Ve větší míře se vyskytují axony nemyelinizované, jinak nazývané jako tenká C vlákna (Rosso, 2017). Seskupení těchto vláken jsou označovány jako Remakovy svazky. C vlákna jsou součástí autonomního nervového systému, v němž slouží

k přenosu impulsů vzniklých v reakci na extrémní teploty a mechanické podněty, které by mohly způsobit poškození tkání. Stavba periferního nervu je znázorněna níže na Obrázku 1 (Feldman, 2017).

Satelitní gliové buňky vytvářejí tenký těsný plášť kolem těla neuronu. Slouží nejen k ochraně a výživě neuronu, ale též uvolňují neurotransmitery a neuroaktivní látky, které slouží k signalizaci mezi gliemi a neurony. Tento druh podpůrných buněk je umístěn v sensorických a autonomních gangliích PNS. Fyziologicky se satelitní gliové buňky aktivují při neuronálním stresu. Biologické vlastnosti a množství těchto buněk příslušející jednomu neuronu nejsou zatím v lidském těle dostatečně objasněny (Gonçalves, 2018).



Obrázek 1: Stavba periferního nervu (Feldman, 2017)

2.2.2. Postižení nervů při diabetické neuropatii

DN v počátečních stádiích postihuje především sensorické nervy. V průběhu onemocnění následně dochází i k dysfunkci nervů motorických. Důvodem větší zranitelnosti sensorických axonů může být fakt, že těla motorických neuronů jsou chráněna hematoencefalickou bariérou. Naopak sensorické neurony jsou vystaveny metabolickým změnám, jelikož leží mimo bariéru, což vysvětluje jejich vyšší citlivost k poraněním (Feldman, 2017).

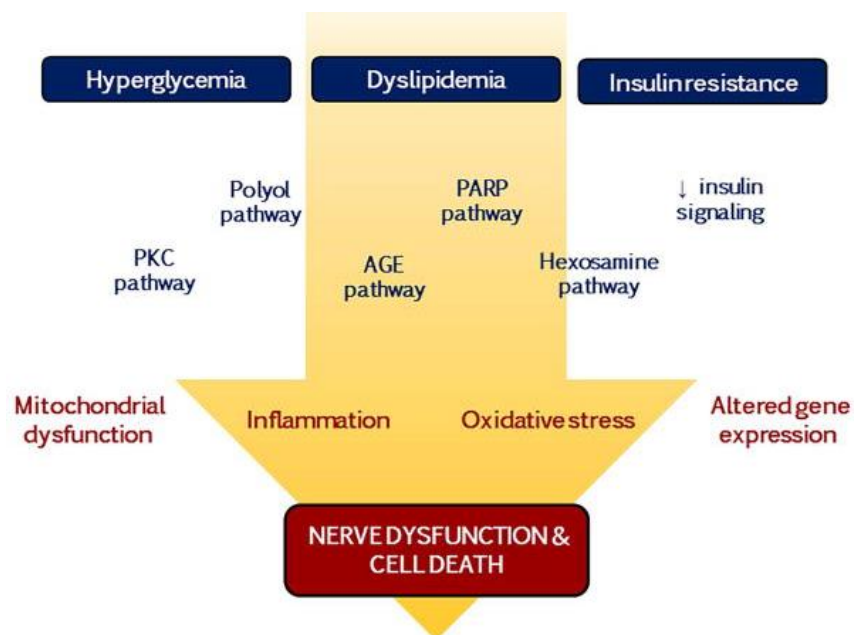
Při DN hraje významnou roli změna struktury myelinizovaných i nemyelinizovaných vláken (Nave, 2014). Bylo prokázáno, že nejdříve jsou poškozována nemyelinizovaná C vlákna. Změny v těchto vláknech jsou příčinou neuropatických bolestí. Hlavním důvodem

prvotního poničení C vláken je nepřítomnost myelinizovaných Schwannových buněk, jež by vláknu poskytovaly patřičnou fyziologickou podporu, výživu, regeneraci a ochranu před metabolickými změnami. Následkem nepřítomnosti myelinu dochází k nerovnoměrnému rozložení iontových kanálů v axolemmě, a tím ke zpomalení kontinuálního vedení vzruchů v C vláknech. V průběhu onemocnění dochází k postupné demyelinizaci, způsobené degenerací myelinizovaných vláken (Mizisin, 2014).

Podíl na vzniku a průběhu DN mohou mít i satelitní gliové buňky, u kterých bylo prokázáno, že reagují na neuronální stres vyvolaný diabetem. Na druhou stranu je známo, že hyperglykémie působí přímo na satelitní gliové buňky a může vyvolávat aktivitu těchto buněk bez předchozího neuronálního stresu. Role polyolové dráhy (viz dále) je u těchto podpůrných glií neprozkoumána, jelikož nebyla dostupná vhodná metoda izolace satelitních gliových buněk. Úspěšně izolovány byly tyto glie pomocí specifických protilátek teprve nedávno (Gonçalves, 2018; Jager, 2018).

2.3. Patofyziologie diabetické neuropatie

V současné době je známo několik metabolických drah, jejichž řízení je při DN porušeno a vede k poškození nervů (viz Obrázek 2). Nejde jen o inzulínovou rezistenci, ale i o hyperglykémii a dyslipidémii. Tyto cesty významně přispívají k aktivaci polyolové a hexosaminové dráhy, cesty protein kinázy C (PKC), k hromadění konečných produktů pokročilé glykace (AGEs) v nervech a dalším mechanismům nervového poškození.

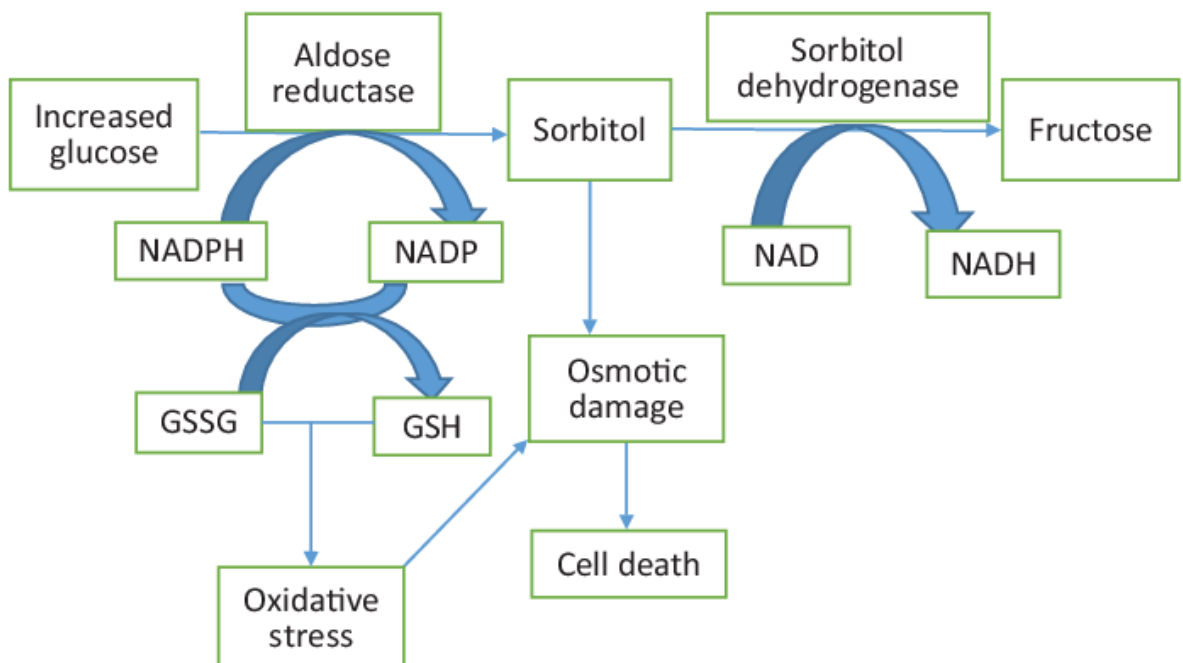


Obrázek 2: Cesty patogeneze diabetické neuropatie (Feldman, 2017)

2.3.1. Polyolová dráha

Při hyperglykémii dochází ke vstupu glukózy do nervových buněk usnadněnou difuzí zprostředkovanou transportéry, jenž nezávisí na inzulínu. Zvyšuje se koncentrace glukózy uvnitř buňky, a proto stoupá i aktivita polyolové dráhy (Kotas, 2012).

Nejprve dochází k přeměně glukózy pomocí enzymu aldózoreduktázy na sorbitol za přítomnosti kofaktoru nikotinamidadeninukleotidfosfátu (NADPH). Z něj poté vzniká NADP⁺. Následnou reakcí je sorbitol oxidován na fruktózu za pomoci enzymu sorbitoldehydrogenázy. Kofaktorem je v této reakci NAD⁺, z kterého poté vzniká nikotinamidadeninukleotid (NADH). Mechanismus polyolové dráhy je znázorněn na Obrázku 3 (Kotas, 2012).



Obrázek 3: Schéma polyolové dráhy (převzato z Mathebula, 2018)

Hromaděním sorbitolu a fruktózy v buňkách vzniká osmotický stres. V důsledku nepropustnosti buněčné membrány pro sorbitol se uvnitř vytváří hypertonické prostředí, které způsobuje destrukci buněčných organel a postup tekutiny do buněk. V buňce dochází k osmotické nerovnováze, která je kompenzována únikem významných metabolických mediátorů, jako je taurin a myoinositol, které jsou důležité pro správnou funkci nervové soustavy. Myoinositol slouží jako prekurzor fosfatidylinositolu, který aktivuje Na⁺/K⁺-ATPázu (sodno-draselnou pumpu). Snížením aktivity této ATPázy dochází k intracelulárnímu zvýšení koncentrace sodíku, což mění membránový potenciál a následně zpomaluje rychlost vedení

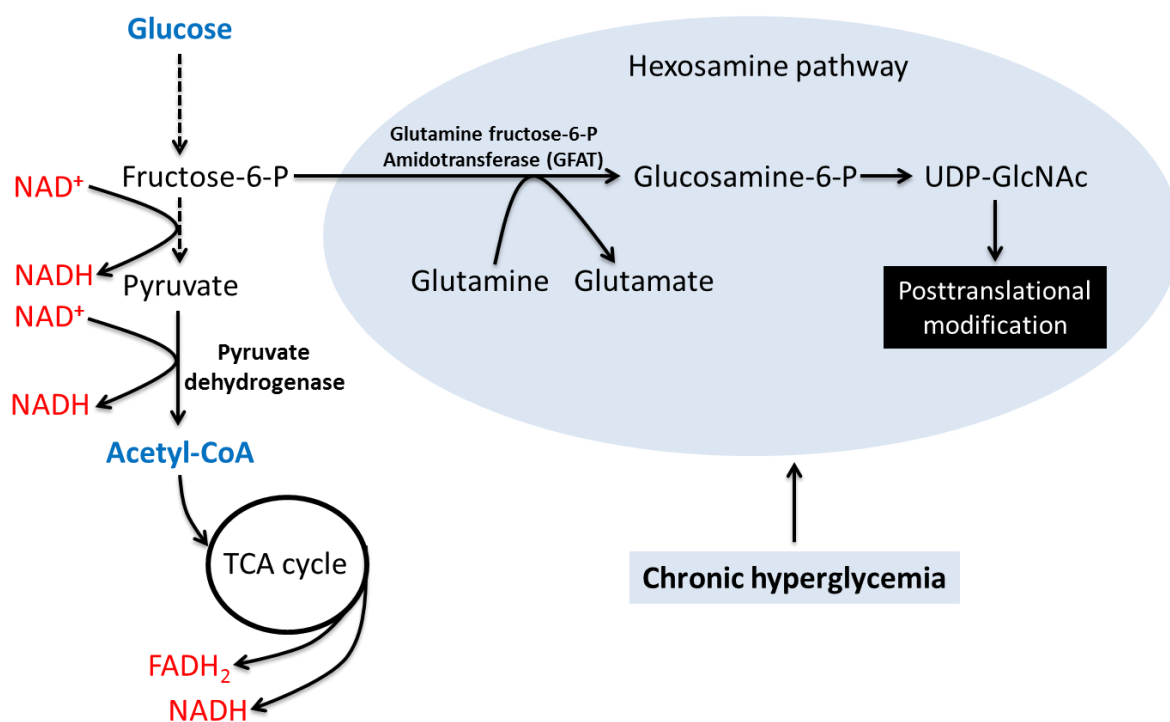
vzruchu nervem. Tento mechanismus však není tak důležitý v porovnání s funkcí kofaktorů NADPH a NAD⁺. Ty přímo souvisejí s oxidačním stresem. NADPH se účastní tvorby redukovaného glutathionu, který pomocí glutathion peroxidázy a katalázy mění peroxid vodíku na vodu, a tím odstraňuje reaktivní formy kyslíku z mitochondrií. Při nadměrné aktivitě polyolové dráhy dochází ke spotřebě NADPH, a s tím spojeným nedostatkem glutathionu. V důsledku těchto dějů klesá obranyschopnost organismu vůči oxidačnímu stresu. Obnova NAD⁺ z NADH probíhá pomocí oxidace, při níž vzniká superoxid, který je reaktivní formou kyslíku. Tyto faktory vedou k oxidačnímu stresu, dysfunkci a poškození nervu. Aktivací aldózoreduktázy se může také zvyšovat tvorba diacylglycerolu, který aktivuje dráhu PKC (Anděl, 2001; Kotas, 2012).

Pomocí inhibitorů aldózoreduktázy je vyvolána nejen redukce tvorby sorbitolu, ale i zlepšení vedení vzruchů nervy a lepší průtok krve cévami, které nervy vyživují. Tyto inhibitory působí také jako antioxidanty chránící organismus před působením a tvorbou ROS (Škrha, 2009).

2.3.2. Hexosaminová cesta

Při přebytku glukózy v buňce dochází ke zvýšené glykolýze v cytosolu buněk. Většina jejího meziprojektu, fruktosa-6-fosfátu, je metabolizována zbytkem glykolytické cesty. Malá část (asi 5 %) fruktosa-6-fosfátu vstupuje do hexosaminové cesty a přeměňuje se pomocí glutamin-fruktóza-6-fosfát-amidotransferázy na glukosamin-6-fosfát. Ten se mění na různé deriváty hexosaminu, které slouží jako prekurzory syntézy glykoproteinů, gangliosidů a proteoglykanů. Konečným produktem je uridin-5-difosfát-N-acetylglukosamin (UDP-GlcNac) (viz Obrázek 4). Molekula GlcNac slouží k vazbě serinových a threoninových zbytků transkripčních faktorů, jako je Sp-1. Nadměrnou aktivací Sp-1 dochází k nadměrné expresi transformujícího růstového faktoru beta 1 (TGF-β1) a inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1). Zvýšené množství TGF-β1 vede k podpoře endoteliální fibrózy a PAI-1 k mitóze buněk hladkého svalstva cév (Feldman, 2017; Perez-Matos, 2017).

Tato dráha hraje klíčovou roli v rozvoji inzulínové rezistence, podporuje dyslipidémii a expresi zánětlivých proteinů, jimiž přispívá k rozvoji DN. U DN je však role této dráhy stále nepřilíš jasná, na rozdíl od jiných diabetických komplikací – např. diabetické nefropatie, kde byla jasněji prokázána (Feldman, 2017; Perez-Matos, 2017).



Obrázek 4: Schéma glykolytické a hexosaminové cesty (převzato z Luo, 2016)

2.3.3. Proteinkináza C

Proteinkináza C je serinová/threoninová kináza účastnící se řady buněčných signálních reakcí. Dělí se na 11 izoenzymů – klasické (α , β I, β II, γ), novější (δ , ϵ , η , θ) a atypické (ι , λ , ξ) (Škrha, 2009). Při hyperglykémii se zvyšuje aktivita PKC, což je způsobeno oxidačním stresem a nadprodukcí diacylglycerolu, který je jejím nejdůležitějším stimulatorem. PKC působí zejména na TGF- β 1 a cévní endotelový růstový faktor. Zvyšuje expresi nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), patřícího mezi prozánětlivé transkripční faktory. V důsledku zvýšení hladiny těchto proteinů dochází k poškození endotelu cév. PKC také stimuluje NAD(P)H oxidázu, která se podílí na tvorbě superoxidového radikálu, čímž zesiluje oxidační stres. Z toho vyplývá, že je vztah PKC k oxidačnímu stresu oboustranný – vyvolává jeho zvýšení a také se pomocí něj aktivuje (Edwards, 2008; Kotas, 2012; Pelikánová, 2011).

2.3.4. Konečné produkty pokročilé glykace

Glukóza může být vázána na proteiny (například kolagen), nukleové kyseliny a nukleoproteiny, ale též i na lipidy pomocí kovalentní vazby. Tento děj probíhá bez katalýzy enzymů, a je tudíž označován jako neenzymatická glykace. Proces byl popsán Maillardem již

na začátku 20. století, a proto je nazýván jako tzv. Maillardova reakce. Vazbou glukózy na zbytky aminoskupin (argininu a lysinu) proteinu nejdříve vzniká nestabilní Schiffova báze aldimin (Jack, 2012). Ten postupně konvertuje na ketoamin neboli tzv. Amadoriho produkt, který následně několika reakcemi přechází na pokročilé produkty glykace (advanced glycation endproducts – AGE). Mezi tyto produkty se řadí především N-karboxymethyllysin, pentozidin a furoyl-furanyl-imidazol, které ovlivňují vlastnosti příslušných molekul. Produkty glykace jsou nevratné, což souvisí se závažností vznikajících tkáňových změn. Proces glykace probíhá vně i uvnitř buňky a způsobuje strukturální i funkční změny proteinů. Uvnitř buňky je z důvodu přítomnosti reaktivnějších meziproductů (oproti glukóze) neenzymová glykace intenzivnější. U diabetiků dochází k zvýšené glykaci, což vede ke zvýšené tvorbě pokročilých produktů glykace (Feldman, 2017; Pelikánová, 2011).

Existují jak receptory protektivní, které se podílejí na odstraňování těchto produktů, tak specifické receptory přenášející signály pro AGE (RAGE), které jsou přítomné na makrofázích, Schwannových buňkách a periferních nervech. Nejdříve se naváže pokročilý produkt glykace na receptor (RAGE) a dojde k uvolnění cytokinů – interleukinu 1 (IL-1), interleukinu 6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α). Ty následně působí na buňky endotelu a na trombocyty. Aktivací endotelových buněk dochází k tvorbě růstových faktorů. Z trombocytů se vlivem cytokinů uvolní faktory, které mohou vést až k porušení cévní stěny. V endotelových buňkách s receptory pro AGE je vyvolána syntéza E-selektinu a intercelulárních adhezivních molekul-1, které ovlivňují buněčné interakce mezi buňkami stěny cév a proudícími částicemi. Zvýšená tvorba těchto látek byla prokázána u diabetiků, u nichž přispívá k poškozování cévní stěny a rozvoji aterosklerózy. Neenzymová glykace proteinů může být snížena pomocí kyseliny acetylsalicylové nebo askorbové, aminoguanidinu, glutathionu a dalších (Pelikánová, 2011).

Receptory RAGE vazbou pokročilých produktů glykace aktivují reakce vedoucí ke změnám funkcí esenciálních proteinů a k následnému buněčnému poškození. Vytváří se oxidační stres a aktivuje se prozánětlivý NF- κ B. Vlivem AGE se kovalentně vážou glykované proteiny na cévní stěnu. Dochází ke změnám matrix cévní stěny, která je rezistentní vůči enzymatické degradaci. Vazbou proteoglykanů na cévní stěnu nastává porucha její funkce a její interakce s plazmatickými proteiny (Anděl, 2001; Feldman, 2017). Při glykaci proteinů axonu, tedy tubulinu, aktinu a neurofilament, dochází ke zpomalenému vedení vzruchu axonem, atrofii a degeneraci nervu (Kotas, 2012).

2.3.5. Cesta Poly (ADP-ribóza) polymerázy

Poly (ADP-ribóza) polymeráza (PARP) je enzym, vyskytující se v buňkách endotelu (včetně endoteliálních buněk cév periferních nervů) a ve Schwannových buňkách nervů. PARP je umístěna v jádrech Schwannových buněk. Aktivace PARP je při diabetu závislá na zvýšené aktivitě aldóza reduktázy. Ta je v nervech primárně lokalizovaná ve Schwannových buňkách. Funkce tohoto enzymu je stimulována oxidačním stresem a zároveň i oxidační stres vyvolává. PARP štěpí NAD^+ na nikotinamidové a ADP-ribózové zbytky. Tímto procesem se vyčerpává NAD^+ a zvyšuje se koncentrace volných radikálů. Aktivace enzymu způsobuje významné metabolické změny související s buněčnou apoptózou. Následkem je snížená rychlost nervové vodivosti, vznik neuropatie, retinopatie a dalších abnormalit (Obrosova, 2004a; Obrosova, 2004b).

2.3.6. Oxidační stres

Vznik oxidačního stresu je dán nadbytkem reaktivních forem kyslíku a dusíku (ROS a RNS), které mohou poškozovat nejen buňky, ale i tkáň. Mezi tyto formy patří volné radikály jako oxid dusnatý, superoxid a hydroxylový radikál. Dále peroxid vodíku, který volným radikálem není. Při vysoké tvorbě radikálů dojde k překročení kapacity antioxidantů, potřebných k eliminaci těchto volných radikálů, a tím ke vzniku oxidačního stresu. Nejvýznamnějšími antioxidanty jsou superoxid dismutáza, kataláza a glutathion peroxidáza. Mezi neenzymatické patří kyselina močová, karotenoidy, flavonoidy a vitamíny – A, C, a E. Oxidační stres se podílí na mnoha akutních a chronických onemocnění, i na přirozeném stárnutí organismu (Román-Pintos, 2016; Sifuentes-Franco, 2017).

Ke vzniku ROS přispívá hlavně mitochondriální oxidativní fosforylace. ROS vznikají ale i tvorbou pokročilých produktů glykace, vazbou těchto produktů na RAGE, polyolovou cestou, glykolýzou, hexosaminovou dráhou, dráhou proteinkinázy C nebo autooxidací. V mitochondriích dochází k syntéze ATP, při níž se 1 až 3 % kyslíku redukuje na superoxid, který se tvoří také v mitochondriálním transportním řetězci elektronů. Tento radikál je nejčastější formou ROS. Dalšími reakcemi se dokáže přetvářet na jiné reaktivní formy kyslíku i dusíku. Za přítomnosti enzymu superoxid dismutázy se mění na peroxid vodíku. Fyziologicky je tato molekula redukována pomocí glutathionu a glutathionperoxidázy na vodu. Tímto procesem dochází k odstraňování ROS z mitochondrií. Při patologii se z peroxidu vodíku tvoří vysoce reaktivní hydroxylový radikál poškozující DNA, proteiny a lipidy v organelách (Kotas, 2012; Román-Pintos, 2016).

Za fyziologických podmínek mají Schwannovy buňky vysokou antioxidační kapacitu a jsou schopny detoxikovat vznikající ROS. Následkem hyperglykémie se však zvyšuje aktivita mitochondrií, a tím i tvorba superoxidu. V neuronu se tvoří nadměrné množství ROS a RNS. Kapacita glutathionu nestačí k jejich odstranění a orgány přestávají plnit svou správnou funkci. Mitochondrie, přítomné zejména v axonech neuronů, neprodukuje dostatečné množství energie a axony postupně degenerují (Kotas, 2012).

2.3.7. Zánět

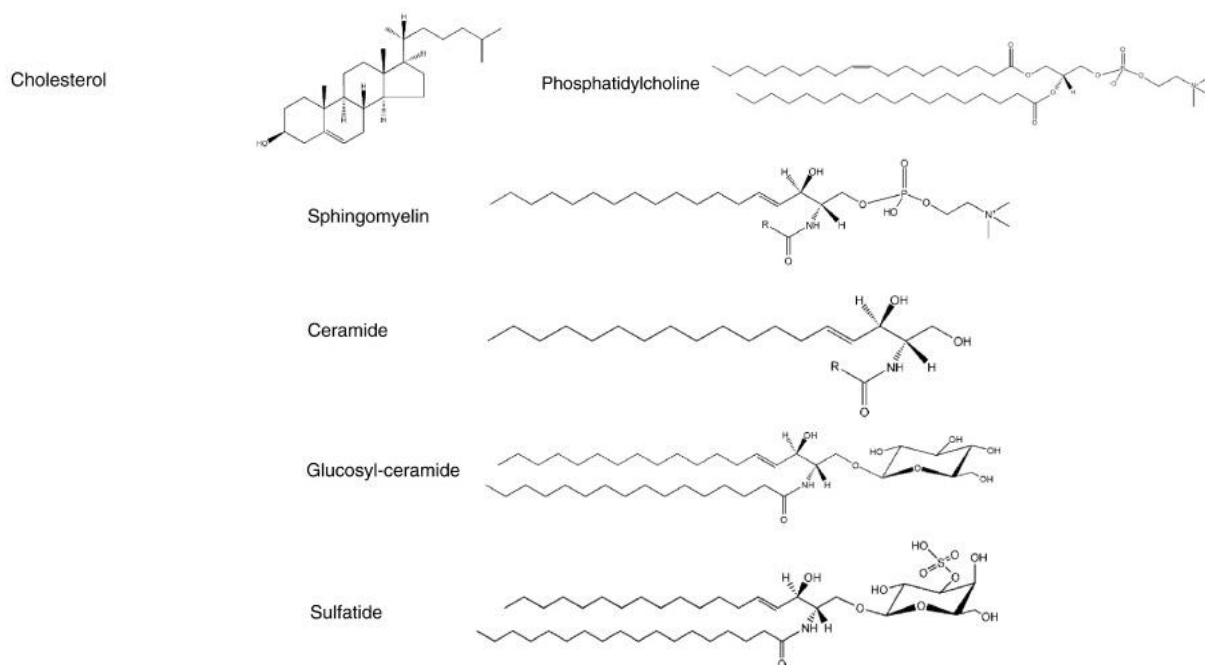
Oxidačním stresem může docházet k aktivaci PKC, jun-N-terminální kinázy (JNK) a redox senzitivních transkripčních faktorů (např. NF- κ B). Pomocí těchto faktorů se spouští tvorba cytokinů a chemokinů, mezi něž se řadí prozánětlivé interleukiny IL-1 β , IL-2, IL-6 a IL-8. Dále sem řadíme tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) a chemokinové ligandy 1 a 2. Pomocí chemokinů a cytokinů se zvyšuje oxidační stres a zánětlivé reakce. Těmito procesy dochází ke zvýšenému poškození neuronů (Vincent, 2013).

Výše uvedené mechanismy představují v současné době nejvíce probádané způsoby vzniku DN. Hlavní z nich souvisí především s glukózovým zatížením organismu. Na vzniku a šíření DN se však podílí nejen zvýšená glykémie, ale i další faktory, jako je změna lipidového metabolismu.

3. LIPIDY

Lipidy slouží především jako zásoba energie a k zajištění mechanické a ochranné funkce organismu. Tuk okolo orgánů izoluje tepelně, myelinové pochvy nervových vláken izolují elektricky. Lipidy jsou součástí buněčných a mitochondriálních membrán buněk v podobě fosfolipidové dvojvrstvy a tvoří také nezbytnou energetickou rezervu. Též mohou vystupovat jako koenzymy, a ovlivňovat tak různé buněčné reakce. Dále slouží jako výchozí látky pro syntézu řady důležitých produktů.

Lipidy mají v nervovém systému mnoho významných funkcí – účastní se například vytváření synapsí, tvorby axonů, izolace nervů a vedení vzruchů. Většina lipidů je v nervech lokalizována v myelinových pochvách. Mezi nejčastější druhy lipidů vyskytující se v nervovém systému patří cholesterol, fosfatidylcholin, sfingomyelin, ceramid, glukosylceramid a sulfatid. Struktury těchto látek jsou zobrazeny níže na Obrázku 5. Méně časté lipidové druhy se vyskytují v myelinu, plazmatických membránách neuronů a gliových buněk nebo intracelulárně jako částice zajišťující signalizační a regulační funkci. Mezi ně se řadí deriváty cholesterolu – oxysteroly a deriváty mastných kyselin – prostaglandiny, neuroprotektiny, endokanabinoidy a resolviny (Cermenati, 2015).



Obrázek 5: Struktura hlavních lipidů nervového systému (upraveno dle Cermenati, 2015)

3.1. Složení myelinu

Myelin je tvořen v CNS oligodendrocyty a v PNS Schwannovými buňkami. Tyto buňky dokáží během myelinizace vytvářet značné množství lipidů za relativně krátký čas. U oligodendrocytů byla například na modelu Dánia pruhovaného (*Zebrafish*) pozorována produkce myelinových pochev během pěti hodin. Myelinová pochva nervových vláken obsahuje 73 až 81 % lipidů (Aggarwal, 2011). Je tvořena z cholesterolu, glycerofosfolipidů a glykosfingolipidů, které by měly být zastoupeny v poměru 4:4:2. Tyto lipidy umožňují těsné uspořádání molekul uvnitř membrány. Konkrétní lipidové složení myelinových membrán je znázorněno v Tabulce 1. Lipidová a proteinová složka by měla být v periferních nervech zastoupena v poměru 5:1 (na rozdíl od CNS, kde by měl být poměr 1:1). V myelinu by však celkový poměr lipidů k proteinům měl být kolem 186:1. Z proteinů se v myelinových pochvách nejčastěji vyskytuje myelinový bazický protein, který tvoří 30 % proteinové frakce a myelinový proteolipidový protein (lipofilin), tvořící 50 % přítomných proteinů. Oba tyto proteiny zajišťují myelinizaci axonů, konkrétně zhutňování myelinových membrán. Případné změny poměrného složení jsou spojovány s dysfunkcí myelinu (Baron, 2010; Cermenati, 2015; Schmitt, 2015).

Tabulka 1: Lipidové složení myelinové membrány (upraveno dle Chrast, 2011)

Druh lipidu	Obsah v hmotnostních %
Cholesterol	26 %
Fosfatidylethanolamin	16 %
Fosfatidylserin	6 %
Fosfatidylcholin	12 %
Fosfatidylinositol	1 %
Sfingomyelin	3 %
Glykolipidy	31 %
Další lipidy	5 %

Lipidové složení myelinu není fixní, ale mění se například během stárnutí nebo při onemocnění. Právě během nemocí vznikají cytotoxické lipidy – psychosin a acylkarnitin, jenž se následně šíří v axonech a způsobují jejich poškození. Opačný účinek mají oxidované fosfatidylcholiny, u nichž byl prokázán protizánětlivý efekt (Schmitt, 2015).

3.2. Fyziologicky významné lipidy v nervovém systému

3.2.1. Cholesterol a jeho deriváty

Cholesterol tvoří základní strukturní složku CNS i PNS. Obecnou funkcí cholesterolu je stabilizování myelinu pomocí regulace tekutosti a permeability membrány. Pro růst myelinu je důležité velké množství cholesterolu (Schmitt, 2015). V gliových buňkách a neuronech je cholesterol syntetizován *de novo*, jelikož v organismu cirkulující lipoproteiny neprocházejí za fyziologického stavu hematoencefalickou bariérou. Při poruše homeostázy cholesterolu vznikají neurologické poruchy. V případě poškození nervů (v CNS i PNS) je důležitým regenerátorem axonů a je tedy na jeho množství zvýšený požadavek. V CNS i PNS působí jako prekurzor neuroaktivních steroidů a oxysterolů (Cermenati, 2015; Hussain, 2019).

Neuroaktivní steroidy mohou být syntetizovány nejen v nervovém systému, ale i v periferních žlázách. Tyto deriváty regulují v PNS mnoho funkcí, například syntézu myelinových proteinů, čímž se podílejí na správné tvorbě myelinových pochev (Cermenati, 2015).

Oxysteroly jsou deriváty cholesterolu vznikající jeho enzymatickou či neenzymatickou oxidací. Vyskytují se převážně v neuronech mozku. Jejich důležitou funkcí je snižování syntézy cholesterolu. Změnou jejich hladiny může docházet k neurodegenerativním chorobám (Cermenati, 2015).

3.2.2. Mastné kyseliny a jejich deriváty

Mastné kyseliny se v plazmě vyskytují v neesterifikované formě jako volné mastné kyseliny (VMK). V CNS i PNS jsou nezbytné pro syntézu derivátů, jako jsou glycerofosfolipidy, cerebrosidy nebo gangliosidy. Dále pro lipidovou modifikaci signálních a strukturních proteinů (Cermenati, 2015).

Nenasycené mastné kyseliny se dle počtu dvojných vazeb dělí na mononenasycené a polynenasycené (PUFA). PUFA tvoří dvě hlavní skupiny – omega-3 a omega-6. Omega-3 mastné kyseliny mají první dvojnou vazbu na třetím uhlíku a zahrnují kyselinu alfa-linolenovou, dokosahexaenovou a kyselinu eikosapentaenovou. Mezi omega-6 mastné kyseliny, s první dvojnou vazbou na šestém uhlíku, patří kyselina linolová, gama-linolenová a arachidonová.

Lidský organismus nemá enzymy pro syntézu tzv. esenciálních MK – omega 3 a omega 6, a tudíž musí být tyto látky přijímány stravou. PUFA slouží jako prekurzory pro eikosanoidy

(prostaglandiny, prostacykliny, leukotrieny) a dokosanoidy. Eikosanoidy odvozené od kyseliny arachidonové (omega-6) jsou vesměs prozánětlivé. Výchozími látkami eikosanoidů jsou kyselina eikosapentaenová (omega-3) a do jisté míry i její prekurzor, kyselina α -linolenová (omega-3). Kyselina dokosaheptaenová je prekurzorem protizánětlivých dokosanoidů, například resolvinů. Většina eikosanoidů odvozených z omega-6 PUFA je prozánětlivá (výjimkou je například protizánětlivě působící kyselina dihomogama-linolenová), zatímco omega-3 eikosanoidy jsou v převažující míře protizánětlivé. Správným poměrem omega-3 a omega-6 polynenasycených mastných kyselin, který by měl být 1:4, mohou být zánětlivé procesy v těle omezeny. Vyšší podíl omega-3 PUFA je prospěšný pro zdraví organismu, jelikož mimo jiné snižuje hladiny TAG. Méně TAG se kumulují na stěnách cév, a tím dochází ke snížení rizika kardiovaskulárních chorob (Lee, 2016; Zhang, 2018).

3.2.3. Fosfolipidy

Fosfolipidy jsou v organismu syntetizovány ve všech tkáních působením fosfolipáz, které připojují na glycerol další složky. Fosfolipidy jsou nezastupitelné především z hlediska strukturální funkce, jelikož tvoří nejen součásti buněčných a organelových membrán, ale také povrch lipoproteinových částic (Fontana, 2014).

Fosfolipidy se dělí na glycerolfosfolipidy a sfingofosfolipidy. Do první skupiny se řadí fosfatidylcholin, fosfatidylethanolamin, fosfatidylserin, plazmalogeny a fosfatidylinositol. Jejich nejdůležitější skupinou jsou fosfatidylcholiny (lecitiny), které tvoří součásti buněčných membrán a jsou důležité pro přenos nervového vzruchu. U sfingofosfolipidů jsou nejčastější podskupinou sfingomyeliny, které jsou obsaženy v myelinových pochvách nervů.

Při rozvoji metabolických poruch, jako je ateroskleróza, inzulinová rezistence a obezita, které představují rizikové faktory pro vznik diabetických komplikací, dochází v různých tkáních k změnám obsahu fosfatidylcholinu a fosfatidylethanolaminu. Fosfatidylcholin tvoří okolo 70 % fosfolipidů, které jsou přítomny v lipoproteinech s obsaženým apoB (VLDL – 45 % apoB, LDL – 90 % apoB). Sníženou syntézou fosfatidylcholinu se tedy snižuje i sekrece těchto lipoproteinů. Bylo také prokázáno, že i při mírném snížení fosfatidylethanolaminu v mitochondriálních membránách dochází ke značnému zhoršení mitochondriální funkce, a následně k narušení produkce energie (Van der Veen, 2017).

V myelinu je obsaženo vysoké množství plazmalogenů, jejichž množství koreluje se stupněm myelinizace. Nejvyšší množství plazmalogenů je dosaženo mezi 30 a 40 lety lidského

života, kdy je myelinizace dokončena. Funkcí těchto látek je pravděpodobně zvyšování hustoty membrány, čímž dochází k její větší stabilitě. Z provedených experimentů vyplývá, že tyto látky mohou chránit nenasycené membránové lipidy proti oxidaci singletovým kyslíkem. Při nedostatku plazmalogenů byla prokázána demyelinizace nervů vedoucí k destrukci axonů, a tedy i souvislost s demyelinizačními onemocněními (Schmitt, 2015).

3.2.4. Glykolipidy

Glykolipidy obsahují lipidovou (acylglycerol nebo sfingosin) a sacharidovou část. Z hlediska nervového systému se k nejvýznamnějším řadí cerebrosidy a gangliosidy. Cerebrosidy jsou složeny z ceramidu a glukózy nebo galaktózy. Jsou obsaženy především v bílé hmotě CNS a tvoří také myelinové pochvy axonů. Gangliosidy obsahují kromě ceramidu a oligosacharidu také kyselinu sialovou. Jsou především v gangliích neuronů a šedé hmotě CNS (Fontana, 2014; Perez-Matos, 2017).

Galaktosylceramidy a sulfatidy jsou nejtýpickejší lipidy vyskytující se v myelinu. Slouží především jako myelinové stabilizátory. Navázáním cukerných zbytků na ceramid vzniká glukosylceramid a galaktosylceramid. Tyto látky mohou být následně transformovány na gangliosidy a sulfatidy (Schmitt, 2015).

Gangliosidy představují velkou lipidovou skupinu dělicí se na více než 100 různých druhů. V myelinové membráně se vyskytují pouze v malém množství. Hlavním místem výskytu jsou neuronální membrány, v nichž tvoří okolo 10 % přítomných lipidů (Schmitt, 2015).

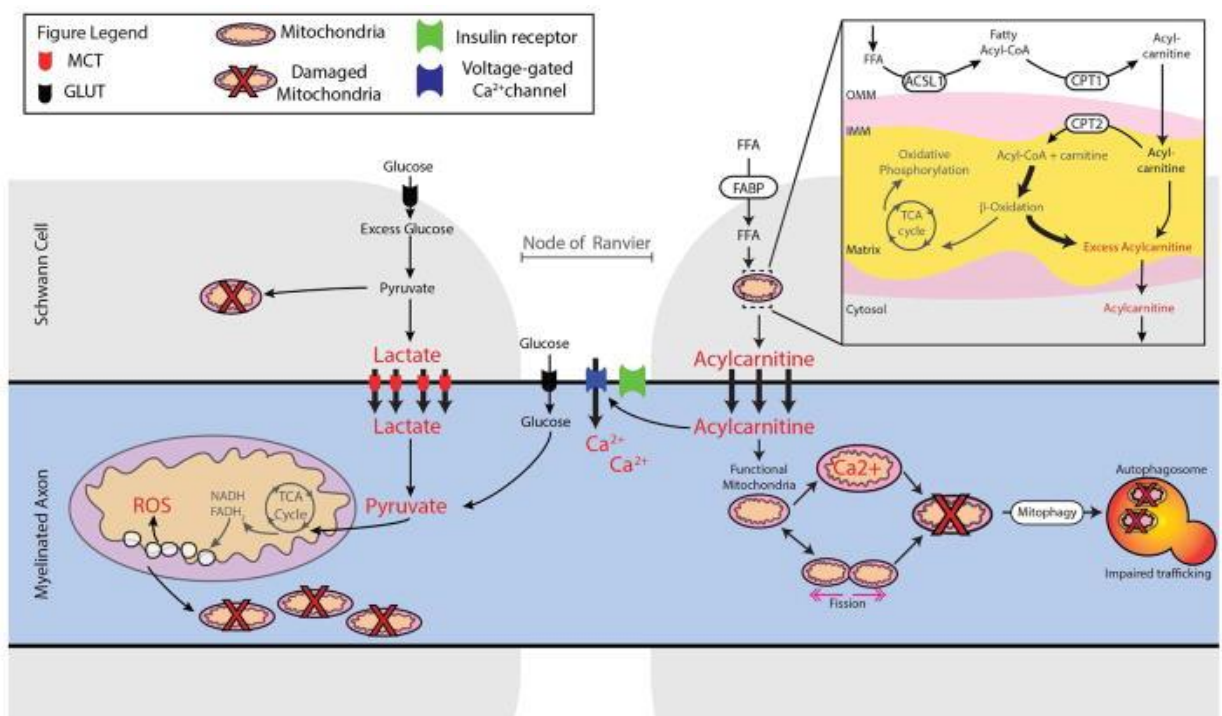
3.2.5. Sfingolipidy

Sfingolipidy jsou heterogenní skupinou lipidů, jež tvoří důležité složky buněčných membrán a plazmatických lipoproteinů. Mají také mnoho signálních funkcí – kontrolují například buněčný cyklus, apoptózu a zánět. Nejvíce prostudovanými sfingolipidy jsou sfingosin-1-fosfát a ceramid (sloučenina sfingosinu a mastné kyseliny), které v buňkách hrají opačné role. Sfingosin-1-fosfát podporuje rozvoj zánětu a angiogenezi. Ceramid naopak způsobuje apoptózu (i mitochondriální) a zastavuje buněčný cyklus. Také slouží jako prekurzor složitějších sfingolipidů, jako jsou glykosfingolipidy a sfingomyelin. Ceramid tvoří 20 % složení myelinu (Hammad, 2017; Hernández-Corbacho, 2017).

Množství sfingolipidů může být regulováno jejich zvýšeným či sníženým příjmem stravou. Zvláště bohatými zdroji těchto látek jsou vejce, máslo, mléko, ryby, kuřecí játra a tvaroh. Vyšší příjem sfingolipidů může příznivě působit na zdraví nejen mozku, ale i celého organismu, avšak pozitivní dopad nutraceutik na metabolismus sfingolipidů nebyl prokázán (Hussain, 2019).

U diabetiků byla potvrzena změna metabolismu sfingolipidů, jejichž různé druhy (především deoxysfingolipidy) mohou přispívat ke vzniku diabetických komplikací (Hammad, 2017).

3.3. Metabolismus lipidů v nervové tkáni



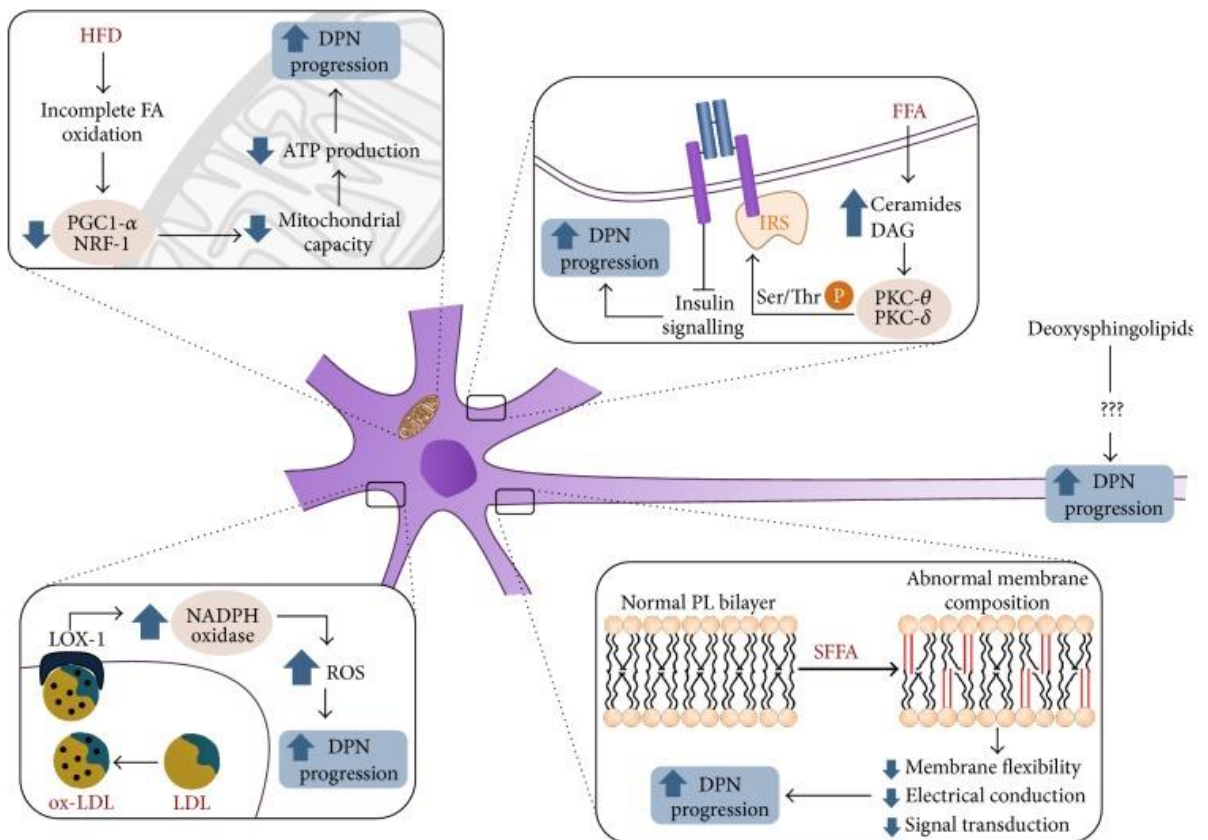
Obrázek 6: Bioenergetické mechanismy poškození nervu při DN (převzato z Perez-Matos, 2017)

Jak je znázorněno na Obrázku 6 výše, glukóza vstupuje do Schwannových buněk přes glukózový transportér 3 (GLUT3). Volné mastné kyseliny (FFA) s dlouhým řetězcem vnikají do Schwannových buněk prostřednictvím proteinu vázajícího mastné kyseliny (FABP) a i do mitochondrií, kde se z nich pomocí procesu citrátového cyklu (TCA) a oxidační fosforylace vytváří ATP. Nadbytečné množství glukózy je přeměněno dráhou glykolýzy na pyruvát. Ten se citrátového cyklu neúčastní a zvyšuje se produkce laktátu, který vstupuje do axonu pomocí monokarboxylového transportéru (MCT) 1 nebo 4. Do axonu glukóza vstupuje přímou cestou

přes GLUT3 v Ranvierových zářezech. Nadbytek volných mastných kyselin se pomocí acyl-CoA syntetázy s dlouhým řetězcem 1 (ACSL1) přemění na acyl-CoA a následně pomocí karnitin palmitoyl transferázy 1 (CPT1) na acylkarnitin, který proniká do mitochondriální matrix, kde dochází k beta-oxidaci, kterou vzniká acetyl-CoA. Při 2. typu diabetu se nadbytečný acetyl-CoA neúčastní citrátového cyklu a zvyšuje množství produkovaných acylkarnitinů, které se váží na axony. Přebytek laktátu a acylkarnitinu způsobuje dysfunkci mitochondrií, což vede k poškození axonů a rozvoji DN. Laktátovým přetížením dochází k dysfunkci citrátového cyklu a tím i k následné oxidační fosforylaci. Nastává štěpení mitochondrií a vznik ROS. Acylkarnitiny aktivují přísun extracelulárních Ca^{2+} do axonů a poté do mitochondrií. Mění se mitochondriální přenos a dochází k mitochondriální apoptóze. Pokud je při DN zvýšena produkce ceramidů, může docházet k inhibici růstu axonů (Perez-Matos, 2017).

4. ROLE LIPIDŮ PŘI DIABETICKÉ NEUROPATII

Dle uskutečněných studií je DN spojena se změnou metabolismu lipidů několika mechanismy – konkrétně oxidovaným LDL a porušeným metabolismem sfingolipidů, dále mitochondriální dysfunkcí, inzulinovou rezistencí a vyšší koncentrací volných mastných kyselin v plazmě. Dosud objevené mechanismy spojující změnu metabolismu lipidů s porušením nervů schematicky znázorňuje Obrázek 7.



Obrázek 7: Mechanismy spojující změnu metabolismu lipidů s DN (Perez-Matos, 2017)

4.1. Dyslipidémie

Dyslipidémie, vznikající v důsledku inzulinové rezistence, je odchylka, která je charakterizovaná kvalitativními a kvantitativními změnami lipidového spektra. Látková přeměna sacharidů a lipidů je provázána. U diabetiků se dyslipidémie vyskytuje 3 až 5x častěji než u zdravých jedinců. Porucha metabolismu lipidů hraje důležitou roli při vzniku cévních komplikací (Pelikánová, 2011).

Diabetická dyslipidémie souvisí s hyperglykemií a inzulínovou rezistencí. Hyperglykémie přispívá k poruše lipidového metabolismu glykací apoproteinů obsažených v LDL či HDL. Inzulín zasahuje do syntézy a přestavby lipoproteinů. Cílové hodnoty stanovovaných sérových lipidů jsou shrnuty v Tabulce 2 (Pelikánová, 2011).

Tabulka 2: Cílové hodnoty plazmatických lipidů u diabetiků (upraveno dle Pelikánová, 2011)

	Muži	Ženy
Celkový cholesterol	< 4,5 mmol/l	
LDL – cholesterol	< 2,5 mmol/l	
HDL – cholesterol	> 1,0 mmol/l	> 1,2 mmol/l
Triacylglyceroly	< 1,7 mmol/l	
Apoprotein B	< 0,9 g/l	

Změny lipidového spektra při diabetické dyslipidémii:

- Zvýšená koncentrace TAG, velkých VLDL a IDL částic
- Snížená koncentrace HDL cholesterolu
- Pokles koncentrace velkých HDL částic – snížený poměr HDL₂/HDL₃
- Syntéza malých dysfunkčních HDL
- Mírné zvýšení LDL cholesterolu
- Tvorba malých denzních LDL, zvýšení non-HDL cholesterolu
- Zvýšení oxidovaných LDL
- Zvýšená koncentrace apo B, snížení apo A-I – zvýšený poměr apo B/apo A-I
- Zvýšená koncentrace volných mastných kyselin
- Zvýšená postprandiální lipemie, nárůst zbytkových lipoproteinů
- Snížení aktivity lipoproteinové lipázy
- Zvýšená endogenní produkce cholesterolu
- Snížená absorpce cholesterolu z gastrointestinálního traktu (Karásek, 2018)

Úloha dyslipidémie, a s tím související hypolipidemické léčby, není u mikrovaskulárních komplikací jednoznačně prokázána. S DN potenciálně souvisí oxidované lipidy, atypické sfingolipidy a nadbytek volných mastných kyselin (Karásek, 2018).

4.1.1. Oxidované LDL

LDL podléhají modifikaci buď procesem glykace nebo oxidace. Při glykaci se u diabetiků váže glukóza na aminokyselinu lysin. K oxidaci dochází působením ROS, hlavně vlivem hydroxylového radikálu. Oba procesy jsou navzájem spojeny, jedná se o tzv. glykooxidaci. Oxidovány mohou být všechny lipoproteinové součásti – fosfolipidy, cholesterol, apoprotein B-100 i polynenasycené mastné kyseliny. Tento proces probíhá v cévní stěně, kde je na rozdíl od plazmy nižší koncentrace antioxidantů, které by při dostatečném množství chránily LDL před oxidací. LDL pronikají do cévní stěny porušeným endotelem, který je pro diabetiky charakteristický. K oxidaci jsou nejvíce náchylné malé denzní LDL, které také díky své drobné velikosti nejsnáze pronikají do endotelu (Racek, 2010).

Oxidované LDL jsou spojeny se vznikem DN. Nervové buňky ganglií zadních kořenů míšních exprimují lektinu podobný oxidovaný LDL receptor 1 (*lectin-like oxidized LDL receptor 1, LOX-1*). Výběžky těchto neuronů tvoří vlákna periferních nervů. Vazbou oxidovaných LDL na LOX-1 dochází k aktivaci NADPH oxidázy a následně ke zvýšení tvorby superoxidu a vyvolání oxidačního stresu v neuronech. Tím jsou aktivovány mechanismy spouštějící buněčnou smrt (Kotas, 2012; Vincent, 2009).

4.1.2. Porucha metabolismu sfingolipidů

Ke sfingolipidům se řadí především ceramid a sfingomyelin, které se účastní stavby buněčných struktur. Syntéza sfingolipidů může být zpomalena kondenzací L-serinu s palmitoyl-CoA. Tato reakce je katalyzována pomocí enzymu serin-palmitoyl transferázy. Deoxy-sfingolipidy jsou atypické sfingolipidy s malým množstvím hydroxylových skupin na prvním uhlíku řetězce. Tyto netypické částice způsobují neurotoxicitu. K syntéze deoxy-sfingolipidů dochází při změně aktivity serin-palmitoyl transferázy, kdy je L-serin nahrazen jinou aminokyselinou – L-alaninem nebo glycinem. Podrobný mechanismus působení deoxy-sfingolipidů na neurony není dosud dostatečně objasněn. Předpokládá se, že je tento proces dán změnami lipidového i sacharidového metabolismu a oxidačním stresem. Hladina atypických sfingolipidů může být snížena podáváním fenofibrátu (Perez-Matos, 2017).

4.2. Inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence je poruchou účinku inzulínu, při níž normální hladiny inzulínu způsobují nižší odpověď tkání na hormon než při běžném stavu. Inzulínová rezistence je

kompenzována další tvorbou inzulínu, což následně vede k hyperinzulinémii. Uplatňuje se nejen v metabolismu glukózy, ale i v metabolismu lipidů a proteinů (Pelikánová, 2014).

Signalizační mechanismus inzulínu probíhá téměř ve všech buňkách lidského těla. Inzulín se naváže na inzulínový receptor a poté následuje kaskáda fosforylačně-defosforylačních reakcí. Nakonec dochází k syntéze a aktivaci enzymů metabolických drah, aktivaci glukózových transportérů nebo k ovlivnění nukleárních transkripčních faktorů. Vlivem hyperinzulinismu se snižuje množství receptorů na povrchu buněk, což se nazývá jako tzv. *down* regulace. Inzulín podporuje anaboličké a inhibuje kataboličké pochody v metabolismu glukózy, lipidů a proteinů. V tukové tkáni inzulín inhibuje hormonsenzitivní lipázu, což brání lipolýze TAG a zvyšuje lipogenezi. Mimoto inzulín ovlivňuje i aktivitu lipoproteinové lipázy, podílí se na regulaci syntézy endogenního cholesterolu, MK, VLDL a apoproteinů (Pelikánová, 2011).

4.2.1. Inzulínová rezistence a periferní nervy

Transport glukózy v nervovém systému je nezávislý na inzulínu. Probíhá zde ale inzulínová signalizace, stejně jako v jiných buňkách. Inzulínové receptory se ve velké míře vyskytují na senzoričkých a motorických neuronech, membránách Schwannových buněk a Ranvierových zářezech. Přesná role inzulínové signalizace v těchto tělesných strukturách není dostatečně objasněna. Hyperglykémie aktivuje glukózové transportéry. To vede k hromadění glukózy v buňkách a následnému poškození jejich funkce a stavby. U diabetu 1. typu se při dodání dostatku inzulínu obnoví fyziologická hladina glukózy v krvi a také i normální funkce PNS. U 2. typu to tak není. Návrat glukózové homeostázy má velice malý vliv na zlepšení DN. To je nejspíše dáno tím, že je DN u 2. typu diabetu podporována jednotlivými složkami metabolického syndromu, mezi něž patří kromě inzulínové rezistence a hyperinzulinémie i obezita, hypertenze, dyslipidémie, hyperurikémie a další faktory (Feldman, 2017; Perez-Matos, 2017).

Inzulín podporuje růst axonů. Bylo prokázáno, že hyperglykémie na rozdíl od inzulínu prodlužuje akční potenciál. Při normální hladině glukózy inzulín snižuje rychlost vedení nervových vzruchů. Dlouhodobá hyperinzulinémie snižuje inzulínovou aktivaci signální dráhy v gangliích zadních kořenů míšních. Znaky inzulínové rezistence jsou tedy přítomny nejen v tukové a jaterní tkáni, ale i v tkáni nervové (Feldman, 2017; Perez-Matos, 2017).

4.2.2. Zvýšení plazmatické koncentrace volných mastných kyselin

Znakem inzulínové rezistence je i zvýšená hladina volných mastných kyselin v plazmě, která způsobuje tzv. lipotoxicitu. Ta postihuje buňky různých orgánů v důsledku zvýšeného ukládání tuků ve viscerálních oblastech těla. Ve zvětšené tukové tkáni dochází k dysregulaci, která se projeví zvýšeným uvolňováním VMK a také poruchou exprese hormonů a cytokinů, jejichž je zdrojem. Zvýšený výdej VMK je dán sníženou inhibicí hormon-senzitivní lipázy. Následně dochází k ukládání tuku mimo obvyklá místa – do jater, pankreatu, svalů i endotelu. VMK indukují tvorbu diacylglycerolu a ceramidů v adipocytech, čímž narůstá inzulínová rezistence. Tvorbou těchto látek jsou aktivovány izoformy theta a delta PKC, což způsobí abnormální fosforylaci serinu místo tyrosinu a dojde tak k poškození aktivity inzulínového receptoru a rozvoji inzulínové rezistence (Perez-Matos, 2017; Škrha, 2010).

Dochází také ke změně struktury fosfolipidové dvojvrstvy. U zdravých jedinců je přítomno vysoké množství PUFA, které usnadňují vkládání receptorů a transportérů do membrány a tím i příjem substrátů. U diabetu 2. typu dochází vlivem zvýšeného množství VMK k nasycení cytoplazmatické membrány acetyl-CoA, který inhibuje desaturázy MK. Nevznikají nenasycené MK, čímž klesá membránová flexibilita a může být ovlivněno i elektrické vedení signálu membránou. Zvýšená hladina VMK v buňce dále aktivuje signalizaci NF- κ B a následně NADPH oxidázu. Tím stoupá syntéza ROS, které rozvíjí oxidační stres, i zánětlivá reakce. Poté dochází ke vzniku a rozvoji DN (Perez-Matos, 2017; Škrha, 2010).

4.3. Mitochondriální dysfunkce

V mitochondriích probíhá buněčná respirace zahrnující oxidaci lipidů a sacharidů v Krebsově cyklu a oxidační fosforylaci neboli syntézu ATP. Mimo to mitochondrie zprostředkovávají oxidaci MK, metabolismus steroidů, homeostázu vápníku a detoxikaci. Tvoří se zde také ROS a RNS (Pelikánová, 2011; Sifuentes-Franco, 2017).

Závislostí neuronů na mitochondriích je dáno spojení neuronální a mitochondriální dysfunkce. Příčinou dysfunkce může být strukturální změna neuronů, inhibice respiračního řetězce, snížení tvorby ATP nebo zvýšení produkce ROS a RNS. Mitochondrie jsou zároveň první orgány trpící poškozením v důsledku oxidačního stresu. Tím jsou ohroženy citlivé buňky, především neurony a dochází k podpoře rozvoje DN. Na metabolickou nerovnováhu jsou nejvíce citlivé axony, jelikož obsahují velký počet mitochondrií (Sifuentes-Franco, 2017).

Mitochondrie se uvnitř buňky neustále štěpí a fúzí. Tím dochází k usnadnění tvorby nových mitochondrií a snížení množství poškozených mitochondrií (Sifuentes-Franco, 2017). Dysregulace mitochondriální bioenergetiky je v neuronech a gliových buňkách spojena právě se zvýšením mitochondriálního štěpení. Mitochondrie místo produkce MK pokračují v oxidaci, ke které používají acylkarnitiny, což jsou vedlejší produkty nedokonalé β -oxidace (Perez-Matos, 2017).

Štěpení je regulováno dvěma proteiny: velkou GTPázou – dynaminu příbuzným proteinem (Drp1) a malou molekulou proteinu mitochondriálního štěpení (Fis1). Naopak fúze je ovládána třemi velkými proteiny umístěnými na vnější straně membrány: Mitofusinem 1, Mitofusinem 2 a proteinem optické atrofie 1. Předpokládá se, že hydrolýza GTP mění konformaci Drp1, kterou je řízeno štěpení vnější membrány mitochondrií. Nadměrné štěpení vede k neurodegenerativnímu poškození. Hlavní roli ve vyvolání štěpení hraje oxidační stres. Několik studií udává, že stimulace štěpení mitochondrií může být dána i hyperglykemií a poškozením DNA. K mitochondriální fúzi jsou potřeba složky vnější i vnitřní membrány. Fúze vnější membrány je usnadněna pomocí Mitofusinu 1 a Mitofusinu 2, u vnitřní membrány je hlavním mediátorem pravděpodobně GTPáza. Při hyperglykémii dochází u neuronů dorzálního kořenového ganglia k mitochondriální dysfunkci, rozpadu mitochondrií a zvýšení exprese Drp1 a oxidačního stresu (Sifuentes-Franco, 2017).

K dysregulaci mitochondrií také přispívá nedostatek substrátu pro biosyntézu myelinových lipidů. Snížené využití substrátu vede ke zvýšené produkci ROS, uvolnění cytochromu C a aktivaci apoptických drah poškozujících neurony. V důsledku diabetu 2. typu dochází nejen u sensorických neuronů, ale i u myokardu a kosterního svalstva k různým transkripčním a funkčním změnám v důsledku vyšší produkce ROS a snížené respirační kapacity mitochondrií. Bylo prokázáno snížení transkripčního regulátoru NRF-1 (nukleární respirační faktor 1), PGC-1 α (koaktivátor 1 alfa receptoru aktivovaného peroxizomovými proliferátory typu gama) a snížení aktivity AMP kinázy (Akude, 2010; Perez-Matos, 2017).

In vitro bylo u Schwannových buněk prokázáno, že nenasycené volné mastné kyseliny, na rozdíl od kyselin nasycených, dokáží přímo inhibovat respirační řetězec. Nejdříve jsou pravděpodobně ovlivňovány neurony delších periferních nervů. Centrem energetického metabolismu je AMP-aktivovaná protein kináza a PGC-1 α . Tyto látky jsou zapojeny do cesty vedoucí k dysfunkci mitochondrií a vzniku diabetické neuropatie. Strava s vysokým obsahem tuků zvyšuje oxidaci MK a snižuje expresi PGC-1 α v kosterní svalovině. U pacientů s diabetem

2. typu je snížena nejen exprese genů PGC-1, ale i NRF-1, který je spojený s indukcí růstu a prodlužováním axonů (Chang, 2005; Penzo, 2002; Perez-Matos, 2017).

4.4. Omega-3 mastné kyseliny

Omega-3 PUFA se významně podílejí na vývoji a podpoře zdravých nervů. Při jejich nedostatečném množství se mění aktivita membránových proteinů a buněčná signalizace, čímž dochází k nahromadění lipidových zánětlivých mediátorů. Naopak bylo u kryš s DN prokázáno, že včlenění omega-3 PUFA do membrán zlepšuje průtok krve ve *vasa nervorum*, cévách vyživujících nervy, a zvyšuje rychlost vedení nervového vzruchu. Tyto kyseliny také ovlivňují buněčné signální dráhy a expresi genů, které mohou být spojeny s regulací nervového růstu a ochranou nervových buněk. U kryš s diabetem bylo prokázáno, že vlivem suplementace omega-3 PUFA dochází ke zmírnění změn nervové struktury a poruch funkce. Snižuje se zánik neuronů, zvyšuje se regenerace po mechanickém stresu a po poškození periferních nervů. Omega-3 PUFA také u zvířat podporují vývoj axonů sensorických neuronů. V závislosti na těchto faktech je plánována v následujících letech klinická studie vlivu suplementace omega-3 na funkci neuronů (Zhang, 2018).

Ze studií vyplývá, že zvýšený příjem omega-3 PUFA z rybích olejů (hlavně kyseliny eikosapentaenové a dokosahexaenové) by mohl být potenciálně účinný při léčbě vaskulárních komplikací a poruch nervové funkce. Bylo také potvrzeno, že omega-3 PUFA snižují koncentraci triacylglycerolů v krvi, podílí se na zlepšení kardiovaskulárních onemocnění a snižují riziko rozvoje určitých typů rakoviny. Úloha omega-3 PUFA při rozvoji periferní neuropatie není zatím dostatečně objasněna (Coppey, 2018).

5. LIPIDOVÁ TERAPIE

Terapie DN je zkoumána již několik desítek let, a i přes tento fakt zůstává podstata léčby tohoto onemocnění skryta. DN je částečně ovlivnitelná změnou životního stylu a patřičnou glykemickou kontrolou, která většinou snižuje výskyt DN pouze u diabetu 1. typu. Naopak u 2. typu diabetu se komplikace dále rozvíjejí (Pop-Busui, 2016). Léčba je obvykle závislá na odstranění rizikových vlivů, mezi něž se řadí hlavně obezita, hypertenze, kouření a hyperlipidémie. Farmakologicky je léčba možná pomocí perorálních antidiabetik. Ta jsou použitelná pouze pro léčbu diabetu 2. typu (Kvapil, 2016). V souvislosti s potlačením rozvoje DN je studována i terapie zaměřená na normalizaci lipidových hladin pomocí fibrátů, statinů, ezetimibu, niacinu nebo kyseliny lipoové.

5.1. Fibráty

Mezi fibráty se řadí především fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát a gemfibrozil. Tyto látky aktivují receptory aktivované peroxizomovými proliferátory typu alfa (PPAR α), které regulují expresi genů účastnících se lipidového metabolismu. Ovlivněna je exprese různých apoproteinů a LDL receptorů. Fibráty aktivují lipoproteinovou lipázu, jež hydrolyzuje TAG obsažené v jádře chylomikronů a VLDL částic. Touto cestou dochází ke snížení hladiny TAG v plazmě. Předpokládá se, že fibráty inhibují hormon-senzitivní lipázu, čímž se následně snižuje množství volných mastných kyselin, ze kterých se v játrech vytváří méně VLDL. Účinkem těchto látek se také zvyšuje hladina HDL cholesterolu. (Anděl, 2001; Pelikánová, 2011).

Snížením TAG a atypických sfingolipidů pomocí fibrátů byl prokázán příznivý účinek na potlačení rozvoje DN. V souvislosti s touto léčbou došlo také k omezení množství amputací končetin (Davis, 2008; Rajamani, 2009).

5.2. Kyselina lipoová

Lipoová neboli thioktová kyselina je derivátem kyseliny oktanové. Tato kyselina dokáže zachycovat reaktivní druhy kyslíku a regenerovat endogenní antioxidanty, jako je glutathion, vitamin C, vitamin E a koenzym Q. V mitochondriích slouží jako nezbytný koenzym při tvorbě energie a má vliv na fyziologii celého těla. Dobře se vstřebává, jelikož přes membrány proniká

jak do extracelulárních, tak do intracelulárních prostor. Prochází také přes hematoencefalickou bariéru (Agathos, 2018; Han, 2012).

Několika studii bylo u diabetických pacientů potvrzena účinnost kyseliny lipoové při potlačení šíření neuropatie. Na potkaním modelu s onemocněním DN bylo prokázáno snížení oxidačního stresu a zlepšení vedení vzruchů nervy. Metaanalýzou hodnotící účinnost kyseliny lipoové v souvislosti se zlepšením symptomů DN bylo dokázáno, že perorální podávání 600 mg kyseliny lipoové za den po dobu 40 dnů má pozitivní účinek nejen na potlačení DN, ale i na snížení TAG v plazmě (Agathos, 2018; Han, 2012).

5.3. Statiny

Hypercholesterolemie může být ovlivněna pomocí statinů. Ty inhibují enzym HMG-CoA-reduktázu, což zpomalí syntézu cholesterolu a zabrání tvorbě isoprenoidních meziproduktů, které mají vliv na mnoho buněčných procesů (Perez-Matos, 2017). Pomocí statinů může být snižována produkce LDL cholesterolu, v menší míře redukováno množství TAG a mírně zvýšeno množství HDL cholesterolu. Při nedostatečné reakci na léčbu je možná jejich kombinace s ezetimibem, fibráty či kyselinou nikotinovou (Pelikánová, 2011).

Dle australské studie, *Fremantle Diabetes Study*, bylo prokázáno 35% snížení výskytu DN u pacientů s diabetem 2. typu v souvislosti s užíváním statinů (Davis, 2008).

5.4. Ezetimib a niacin

Ezetimib působí jako inhibitor vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě. Snížením transportu cholesterolu do jater dochází k aktivaci LDL receptorů, zvýšenému záchytu IDL i LDL v játrech a k poklesu hladiny cholesterolu v krvi. Snížená absorpce cholesterolu je kompenzována zvýšením jeho endogenní syntézy. Samotný ezetimib tedy není při terapii tak účinný a je proto kombinován se statiny, s nimiž ještě více klesá hladina LDL cholesterolu (Pelikánová, 2011). Při léčbě simvastatinem spolu s ezetimibem bylo potvrzeno, že u pacientů s diabetem 2. typu dochází ke snížení množství markerů lipidové peroxidace (Villegas-Rivera, 2015).

Niacin, derivát kyseliny nikotinové, zvyšuje oxidaci mastných kyselin, snižuje produkci VLDL a následně i přeměnu VLDL na LDL. Tím klesá hladina TAG a zvyšuje se HDL cholesterol (Pelikánová, 2011).

ZÁVĚR

Diabetes mellitus 2. typu je jedno z nejzávažnějších globálních onemocnění, na němž se podílí především nevhodný životní styl. Jeho nejčastější mikrovaskulární komplikací je diabetická neuropatie, k níž vede inzulinová rezistence, která narušuje metabolické dráhy – dochází k hyperglykémii a dyslipidémii, následně k aktivaci polyolové a hexosaminové dráhy, cesty proteinkinázy C a k hromadění konečných produktů pokročilé glykace. Patogenetické mechanismy vedou k vzestupu oxidačního stresu a stimulaci systémové zánětlivé reakce.

Patologickým lipidovým metabolismem v nervech dochází k jejich poškozování či zániku, a tím k rozvoji neuropatie. Za uplynulé roky bylo v souvislosti s diabetickou neuropatií a lipidy diskutováno především působení produktů lipoperoxidace na periferní nervy, dále vliv nadbytku volných mastných kyselin v plazmě, mitochondriální dysfunkce ohrožující axony, nesprávný poměr omega-3 a omega-6 nenasycených mastných kyselin či výskyt atypických sfingolipidů. K šíření diabetické neuropatie může přispívat i změna hladiny plazmatických lipoproteinů – především snížení HDL, zvýšení LDL a TAG.

V současné době je léčba zaměřena hlavně na potlačení příznaků diabetické neuropatie, jelikož terapie vedoucí k úplnému vyléčení tohoto onemocnění není dosud známa. Ke zmírnění symptomů se používají hlavně statiny, fibráty, niacin a ezetimib, které normalizují lipidové hladiny – snižují tvorbu LDL a TAG. Nyní je zkoumána kyselina lipoová, která by mohla být potenciálním lékem při léčbě diabetické neuropatie, jelikož dokáže snižovat oxidační stres i množství TAG v plazmě.

POUŽITÁ LITERATURA

AGATHOS, Evangelos, Anastasios TENTOLOURIS, Ioanna ELEFThERiADOU, Panagiota KATSAOUNI, Ioannis NEMTZAS, Alexandra PETROU, Christina PAPANIKOLAOU a Nikolaos TENTOLOURIS, 2018. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research*. 46(5), 1779-1790. DOI: 10.1177/0300060518756540.

AGGARWAL, Shweta, Larisa YURLOVA a Mikael SIMONS, 2011. Central nervous system myelin: structure, synthesis and assembly. *Trends in Cell Biology*. 21(10), 585-593. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.06.004.

AKUDE, Eli, Elena ZHEREBITSKAYA, Subir K. Roy CHOWDHURY, Darrell R. SMITH, Rick T. DOBROWSKY a Paul FERNYHOUGH, 2010. Diminished Superoxide Generation Is Associated With Respiratory Chain Dysfunction and Changes in the Mitochondrial Proteome of Sensory Neurons From Diabetic Rats. *Diabetes*. 60(1), 288-297. DOI: 10.2337/db10-0818.

ANDĚL, Michal, 2001. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 80-7262-047-9.

BARON, Wia a Dick HOEKSTRA, 2010. On the biogenesis of myelin membranes: Sorting, trafficking and cell polarity. *FEBS Letters*. 584(9), 1760-1770. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.10.085.

CERMENATI, Gaia, Nico MITRO, Matteo AUDANO, Roberto MELCANGI, Maurizio CRESTANI, Emma DE FABIANI a Donatella CARUSO, 2015. Lipids in the nervous system: From biochemistry and molecular biology to patho-physiology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. **1851**(1), 51-60. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.08.011.

COPPEY, Lawrence, Eric DAVIDSON, Hanna SHEVALYE, Michael TORRES a Mark YOREK, 2018. Effect of dietary oils on peripheral neuropathy-related endpoints in dietary obese rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. **11**, 117-127. DOI: 10.2147/DMSO.S159071.

DAVIS, T. M. E., B. B. YEAP, W. A. DAVIS a D. G. BRUCE, 2008. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. **51**(4), 562-566. DOI: 10.1007/s00125-007-0919-2.

EDWARDS, James L., Andrea M. VINCENT, Hsinlin T. CHENG a Eva L. FELDMAN, 2008. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics*. **120**(1), 1-34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.05.005.

FELDMAN, Eva L., Klaus-Armin NAVE, Troels S. JENSEN a David L.H. BENNETT, 2017. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. **93**(6), 1296-1313. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.

FISCHER, Zdeněk, 2016. Úvod do biologické psychiatrie. *Portál 1. lékařské fakulty Karlovy Univerzity v Praze*. ISSN 1803-6619. Dostupné z: <http://psych.lf1.cuni.cz/bp/default.htm>

FONTANA, Josef, 2014. *Funkce buněk a lidského těla*. Praha: 3rd Faculty of Medicine, Charles University in Prague. Dostupné z: <http://fblt.cz/>

GONÇALVES, Nádia Pereira, Christian Bjerggaard VÆGTER a Lone Tjener PALLESEN, 2018. Peripheral Glial Cells in the Development of Diabetic Neuropathy. *Frontiers in Neurology*. **9**. DOI: 10.3389/fneur.2018.00268. ISSN 1664-2295.

HALUZÍK, Martin, 2015. *Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty*. 2., rozš. vyd. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3660-3.

HAMMAD, Samar M., Nathaniel L. BAKER, Jad M. EL ABIAD a Stefanka D. SPASSIEVA, 2017. Increased Plasma Levels of Select Deoxy-ceramide and Ceramide Species are Associated with Increased Odds of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *NeuroMolecular Medicine*. **19**(1), 46-56. DOI: 10.1007/s12017-016-8423-9.

HAN, Tingting, Jiefei BAI, Wei LIU a Yaomin HU, 2012. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *European Journal of Endocrinology*. **167**(4), 465-471. DOI: 10.1530/EJE-12-0555.

HERNÁNDEZ-CORBACHO, María José, Mohamed F. SALAMA, Daniel CANALS, Can E. SENKAL a Lina M. OBEID, 2017. Sphingolipids in mitochondria. *Biochimica et*

Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids. 1862(1), 56-68. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.09.019.

HUSSAIN, Ghulam, Jing WANG, Azhar RASUL, et al., 2019. Role of cholesterol and sphingolipids in brain development and neurological diseases. *Lipids in Health and Disease*. 18(1). DOI: 10.1186/s12944-019-0965-z.

CHANG, Wen-Teng, Hsiun-ing CHEN, Rong-Jing CHIOU, Chen-Yun CHEN a A-Min HUANG, 2005. A novel function of transcription factor α -Pal/NRF-1: Increasing neurite outgrowth. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 334(1), 199-206. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.06.079.

CHRAST, Roman, Gesine SAHER, Klaus-Armin NAVE a Mark H. G. VERHEIJEN, 2011. Lipid metabolism in myelinating glial cells: lessons from human inherited disorders and mouse models. *Journal of Lipid Research*. 52(3), 419-434. DOI: 10.1194/jlr.R009761.

IDF DIABETES ATLAS: Eighth edition 2017, 2017. 8rd ed. International Diabetes Federation. ISBN 978-2-930229-87-4.

JACK, Megan a Douglas WRIGHT, 2012. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Translational Research*. **159**(5), 355-365. DOI: 10.1016/j.trsl.2011.12.004. ISSN 19315244.

JAGER, Sara Buskbjerg, Lone Tjener PALLESEN a Christian Bjerggaard VAEGTER, 2018. Isolation of satellite glial cells for high-quality RNA purification. *Journal of Neuroscience Methods*. 297, 1-8. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.01.001.

KARÁSEK, David a Helena VAVERKOVÁ, 2018. Diabetická dyslipidemie a mikrovaskulární komplikace diabetu. *Vnitřní lékařství*. 64(1), 17-24.

KOTAS, Rudolf a Zdeněk AMBER, 2012. Patofyziologie diabetické neuropatie. *Neurologie pro praxi*. (13), 7-11.

KVAPIL, Milan, 2016. Antidiabetika, která mě zaujala. *Interní medicína pro praxi*. **18**(3), 125-129.

LEE, Je, Hyungjae LEE, SeokBeom KANG a Woo PARK, 2016. Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances. *Nutrients*. 8(1). DOI: 10.3390/nu8010023.

LUO, Xiaoting, Jinzi WU, Siqun JING a Liang-Jun YAN, 2016. Hyperglycemic Stress and Carbon Stress in Diabetic Glucotoxicity. *Aging and Disease*. 7(1). DOI: 10.14336/AD.2015.0702. ISSN 2152-5250.

MATHEBULA, Solani D., 2018. Biochemical changes in diabetic retinopathy triggered by hyperglycaemia: A review. *African Vision and Eye Health*. 77(1). DOI: 10.4102/aveh.v77i1.439. ISSN 2410-1516.

MIZISIN, Andrew P., 2014. Mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes and the Nervous System*. Elsevier, 2014, s. 401-428. Handbook of Clinical Neurology. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00029-1. ISBN 9780444534804.

NAVE, Klaus-Armin, 2010. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*. 468(7321), 244-252. DOI: 10.1038/nature09614. ISSN 0028-0836.

NAVE, Klaus-Armin a Hauke B. WERNER, 2014. Myelination of the Nervous System: Mechanisms and Functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 30(1), 503-533. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013101. ISSN 1081-0706.

OBROSOVA, I. G., P. PACHER, C. SZABO, Z. ZSENGELLER, H. HIROOKA, M. J. STEVENS a M. A. YOREK, 2004a. Aldose Reductase Inhibition Counteracts Oxidative-Nitrosative Stress and Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in Tissue Sites for Diabetes Complications. *Diabetes*. 54(1), 234-242. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.234. ISSN 0012-1797.

OBROSOVA, I. G., F. LI, O. I. ABATAN, M. A. FORSELL, K. KOMJATI, P. PACHER, C. SZABO a M. J. STEVENS, 2004b. Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 53(3), 711-720. DOI: 10.2337/diabetes.53.3.711. ISSN 0012-1797.

PAPANAS, Nikolaos a Dan ZIEGLER, 2015. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *The Review of Diabetic Studies*. 12(1-2), 48-62. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.48. ISSN 1613-6071.

PELIKÁNOVÁ, Terezie, 2014. Inzulinová rezistence – příčiny a možnosti ovlivnění. *Vnitřní lékařství*. 60(9), 746-755.

PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ, 2011. *Praktická diabetologie*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-244-5.

PENZO, Daniele, Chiara TAGLIAPIETRA, Raffaele COLONNA, Valeria PETRONILLI a Paolo BERNARDI, 2002. Effects of fatty acids on mitochondria: implications for cell death. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 1555(1-3), 160-165. DOI: 10.1016/S0005-2728(02)00272-4.

PEREZ-MATOS, M. C., M. C. MORALES-ALVAREZ a C. O. MENDIVIL, 2017. Lipids: A Suitable Therapeutic Target in Diabetic Neuropathy?. *Journal of Diabetes Research*. 2017, 1-9. DOI: 10.1155/2017/6943851. ISSN 2314-6745.

POP-BUSUI, Rodica, Andrew J.M. BOULTON, Eva L. FELDMAN, Vera BRIL, Roy FREEMAN, Rayaz A. MALIK, Jay M. SOSENKO a Dan ZIEGLER, 2016. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 40(1), 136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042. ISSN 0149-5992.

RACEK, Jaroslav, 2010. Oxidované LDL a ateroskleróza. *Labor Aktuell*. 2010(3), 12-15.

RAJAMANI, Kushwin, Peter G COLMAN, Li Ping LI, et al., 2009. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 373(9677), 1780-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60698-X.

ROGLIC, Gojka, 2016. *Global report on diabetes*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. ISBN 9789241565257.

ROMÁN-PINTOS, Luis, Geannyne VILLEGAS-RIVERA, Adolfo RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ, Alejandra MIRANDA-DÍAZ a Ernesto CARDONA-MUÑOZ, 2016. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Journal of Diabetes Research*. **2016**, 1-16. DOI: 10.1155/2016/3425617.

ROSSO, Gonzalo, Peter YOUNG a Victor SHAHIN, 2017. Implications of Schwann Cells Biomechanics and Mechanosensitivity for Peripheral Nervous System Physiology and Pathophysiology. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 10. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00345. ISSN 1662-5099.

RYBKA, Jaroslav, 2007. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN isbn978-80-247-1671-8.

SCHMITT, Sebastian, Ludovici CANTUTI-CASTELVETRI a Mikael SIMONS, 2015. Metabolism and functions of lipids in myelin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1851(8), 999-1005. DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.12.016.

SIFUENTES-FRANCO, Sonia, Fermín Paul PACHECO-MOISÉS, Adolfo Daniel RODRÍGUEZ-CARRIZALEZ a Alejandra Guillermina MIRANDA-DÍAZ, 2017. The Role of Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Autophagy in Diabetic Polyneuropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2017, 1-15. DOI: 10.1155/2017/1673081. ISSN 2314-6745.

ŠKRHA, Jan, 2009. *Diabetologie*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN isbn978-80-7262-607-6.

ŠKRHA, Jan, 2010. Diabetes mellitus 2. typu jako subklinický zánět. *Časopis lékařů českých*. 2010(6), 277-281.

UNGER, Roger H., 2008. Reinventing Type 2 Diabetes. *JAMA*. 299(10). DOI: 10.1001/jama.299.10.1185. ISSN 0098-7484.

ÚZIS, 2015. *Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013: Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky*.

VAN DER VEEN, Jelske N., John P. KENNELLY, Sereana WAN, Jean E. VANCE, Dennis E. VANCE a René L. JACOBS, 2017. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1859(9), 1558-1572. DOI: 10.1016/j.bbamem.2017.04.006.

VERROTTI, Alberto, Giovanni PREZIOSO, Raffaella SCATTONI a Francesco CHIARELLI, 2014. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*. 5. DOI: 10.3389/fendo.2014.00205. ISSN 1664-2392.

VILLEGAS-RIVERA, Geannyne, Luis Miguel ROMÁN-PINTOS, Ernesto Germán CARDONA-MUÑOZ et al., 2015. Effects of Ezetimibe/Simvastatin and Rosuvastatin on Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015, 1-10. DOI: 10.1155/2015/756294.

VINCENT, Andrea M., J. M. HAYES, L. L. MCLEAN, A. VIVEKANANDAN-GIRI, S. PENNATHUR a E. L. FELDMAN, 2009. Dyslipidemia-Induced Neuropathy in Mice: The Role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes*. 58(10), 2376-2385. DOI: 10.2337/db09-0047. ISSN 0012-1797.

VINCENT, Andrea M., Bernadette CALABEK, Laurel ROBERTS a Eva L. FELDMAN, 2013. Biology of diabetic neuropathy. *Peripheral Nerve Disorders*. Elsevier, 2013, s. 591-606. DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00034-5. ISBN 9780444529022.

ZHANG, Alexis, Richard MACISAAC, Leslie ROBERTS, Jordan KAMEL, Jennifer CRAIG, Lucy BUSIJA a Laura DOWNIE, 2018. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for improving peripheral nerve health. *BMJ Open*. **8**(3). DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020804. ISSN 2044-6055.