



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**



**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

II. interní klinika FNKV a 3. LF UK

**Pavel Křenovský**

**METABOLISMUS ŽELEZA A  
INZULÍNOVÁ REZISTENCE**

*Metabolism of Iron And Insulin Resistance*

*Diplomová práce*

Praha, listopad 2009

Autor práce: Pavel Křenovský

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Pavel Kraml PhD.**

Pracoviště vedoucího práce: **II. Interní klinika FNKV**

Datum a rok obhajoby:

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 23. listopadu 2009

Pavel Křenovský

## **Poděkování**

Na tomto místě bych rád poděkoval Doc. MUDr. Pavlu Kramlovi PhD. za laskavé vedení diplomové práce.

## Obsah

<b>1. Metabolický syndrom</b>	8
1.1 Úvod	8
1.2 Projevy metabolického syndromu	8
1.2.1 Abdominální obezita	9
1.2.2 Hyperlipoproteinémie	10
1.2.3 Hypertenze	10
1.2.4 Inzulínová rezistence	10
1.2.4.1 Inzulínová rezistence a metabolismus glukózy	12
1.2.4.2 Inzulínová rezistence a metabolická inflexibilita	13
1.2.5 Subklinický zánět	15
1.2.6 Protrombotický stav	16
1.2.7 Konsekvence mezi zánětem, hypertenzí a metabolickým syndromem	16
1.3 Patogeneze metabolického syndromu	17
1.4 Kritéria pro diagnostiku metabolického syndromu	19
1.5 Mechanismus působení inzulínu	22
1.6 Pohybová aktivita jako nejúčinnější metoda prevence vzniku MS	25
<b>2. Metabolismus železa</b>	26
2.1 Úvod	26
2.2 Uskladnění železa v organismu	28
2.3 Transport železa v organismu	29
2.4 Absorpce železa	29
2.5 Metabolismus železa v hepatocytu	31
2.6 Regulace metabolismu železa na buněčné úrovni	32
2.7 Systémová regulace železa	33
2.7.1 Biochemické vlastnosti a genetika hepcidinu	34
2.7.2 Regulace syntézy hepcidinu	34
2.7.2.1 Zánětlivá stimulace	34
2.7.2.2 Hepcidin jako protein akutní fáze II. typu	35
2.7.2.3 Regulace hepcidinu železem	35
2.7.2.4 Zánětlivá regulace hepcidinu, feritinu a transferinu	35
2.7.2.5 Funkce hepcidinu	36
2.8 Příklady studií potvrzující úzký vztahy metabolismu železa a IR	36

2.9 Prevence zvýšení zásob železa jako rizikového faktoru IR a MS	38
Závěr	41
Souhrn	43
Summary	44
Seznam použité literatury	45

## Úvod

V současné době „epidemie“ obezity a diabetu mellitu 2. typu je téma inzulínové rezistence a metabolického syndromu více než aktuální. IR znamená poruchu účinku inzulínu a definujeme ji jako stav, při němž normální hladiny inzulínu v plazmě vyvolávají nižší biologickou odpověď organismu. Inzulínová rezistence je asociována s řadou onemocnění. Kvantitativně nejvýznamnější část osob s inzulínovou rezistencí tvoří osoby s metabolickým syndromem, který se proto také označuje jako syndrom inzulínové rezistence. Tento syndrom, který nacházíme u 25 až 30% nediabetické populace, představuje soubor klinických, biochemických a humorálních odchylek, jež vznikají v souvislosti s poruchou účinku inzulínu v metabolismu glukózy. Pestrost projevů metabolického syndromu je dána skutečností, že inzulínová rezistence se nemusí stejnoměrně týkat ostatních účinků inzulínu, například ovlivnění metabolismu tuků, bílkovin, efektu proliferačního a mitogenního nebo vlivu na sekreci vazoaktivních a trofických faktorů. V současné době je jedním z nejtypičtějších a nejčastějších projevů syndromu, kromě inzulínové rezistence, obezita, a to zejména centrálního typu. Mnohé studie dokazují, že množství tukové tkáně koreluje s hladinou zásobních forem železa v organismu. Také u jedinců splňujících parametry metabolického syndromu nacházíme zvýšené koncentrace sérového feritinu a konečně je diskutováno i toxické působení železa v důsledku jeho zvýšených hladin, které může vést ke vzniku inzulínové rezistence. Tady vidíme, že problematika metabolismu železa a inzulínové rezistence zdá se být úzce provázána a stala se i tématem této diplomové práce.

# 1. Metabolický syndrom

## 1.1 Úvod

V roce 1988 Gerald Reaven prokázal, že u mnohých jedinců se souběžně vyskytují různé rizikové faktory pro vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (5). Reaven vychází z pozorování, která svědčí o snížení účinnosti inzulínu u některých častých a klinicky závažných chorobných stavů. Patří sem zejména ateroskleróza a její orgánové komplikace, hypertenze, obezita, diabetes mellitus. Předpokládá, že základní příčinou těchto stavů je inzulínorezistence (proto se též používá název syndrom inzulínové rezistence). Ta vede kompenzačními mechanismy ke zvýšení sekrece inzulínu. Hyperinzulinémie je tedy další základní složkou metabolického syndromu (syndrom X). Vztah však může být i opačný a díky „down regulaci“ chronická hyperinzulinémie vede k inzulínorezistenci. Hyperinzulinémie a inzulínorezistence dále vedou k poruše metabolismu lipidů a zvýšení rizika aterosklerózy. Hyperinzulinémie zvyšuje současně sklon k obezitě a ne zcela přesně známými mechanismy vede k hypertenzi. Při genetické predispozici dochází k poruchám glukózové tolerance a může se vyvinout diabetes. K uvedeným chorobám a biochemicko-patofyziologickým změnám přistupuje i hyperurikémie a zvýšená hladina homocysteinu. Do výčtu je nutné doplnit i roli aktivity sympatiko – adrenálního systému, kdy dochází ke zvýšené sekreci adrenalinu, jež také zvyšuje inzulínorezistenci (25).

## 1.2 Projevy metabolického syndromu

Third Report of the National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, 2002 (NCEP – ATP III) identifikoval šest projevů metabolického syndromu, které mají vztah zejména k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění (KVO).

1. Abdominální obezita
2. Aterogenní dyslipidemie
3. Zvýšený krevní tlak
4. Inzulínová rezistence ( a/nebo různé projevy intolerance glukózy)
5. Suklinický zánět



## 6. Protrombotický stav

Klasické	Pravděpodobné	volně související
Inzulínorezistence	destičkové změny	ateroskleróza
Hyperinzulinemie	adhezivní molekuly	specifické komplikace DM
porucha dynamiky sekrece inzulínu	Proinzulin	amylin
esenciální hypertenze	nižší DHEA	oxidativní stres
Hyperglykemie	Homocystein	neuropatie
Hypertriglyceridemie	nezralá imunita	
malé denzity LDL	LP (a)	
nižší HDL cholesterol	nižší SHBG	
Hyperurikemie	snížení NO	
fetální malnutrice	Fibrinogen	
androidní obezita	ACE	
intraabdominální tuk	Angiotenzinogen	
vyšší PAI-1	Endotelin	
vyšší faktor VII	vyšší sympatikotonie	
vyšší faktor VIII	změny spektra katecholaminů	
nižší bazální energetický výdej	porucha Na/K pumpy	
poruchy za inzulínovým receptorem	ferritin a Fe	
	odchylná reakce na fyzickou zátěž	
	změny ATIII a proteinu C	
	nižší leptin- relativně	
	změny v centrech chladu	

Tab. 1 Přehled faktorů souvisejících klasicky, pravděpodobně a velmi volně se syndromem X.

### 1.2.1 Abdominální obezita

Abdominální obezita je formou obezity, která se nejčastěji asociuje s metabolickým syndromem. Klinicky se projevuje zvětšením obvodu pasu a poměru pas / boky (25). Dle některých hypotéz uvolňuje viscerální tuková tkáň více VMK než subkutánní tuková tkáň, a to díky vyšší lipolytické aktivitě – většímu množství  $\beta$  adrenergických receptorů a nižší senzitivě k antilipolytickému účinku inzulínu. Nadbytek viscerální tukové tkáně tedy potencionálně vede k větší do-dávce VMK do jater portálním oběhem, což zhoršuje clearance a účinek inzulínu a zvyšuje výdej glukózy a lipoproteinů s velmi nízkou denzitou (VLDL) z jater (4) a hypertriglyceridemii. Tato odchylka přispívá k udržování a zvýšení inzulínové rezistence (8). Více diskutováno v kapitole patogeneze metabolického syndromu.

### **1.2.2 Hyperlipoproteinémie**

Typickou odchylkou lipidového metabolismu je tzv. aterogenní lipoproteinový typ – ALP („atherogenic lipoprotein phenotype“ – vysoké triglyceridy, nízký HDL cholesterol, velké procento „malých denzních“ LDL partikulí, které jsou schopny zvyšovat oxidaci a jsou hůře rozpoznatelné LDL receptory a jsou tak více spojeny s rizikem ICHS (21, 8)).

Rezistence k inzulindependentnímu vychytávání glukózy vede ke kompenza-tornímu zvýšení plazmatické koncentrace inzulinu a podporuje jaterní sekreci li-poproteinů s velmi nízkou denzitou (VLDL) s následnou hypertriglyceridemií. Též je dobře známo, že nízká plazmatická hladina HDL cholesterolu je často spo-jena s hypertriglyceridemií. Tuto skutečnost vysvětluje zvýšená aktivita choleste-rylestertransferproteinu (CEPT), který podporuje přenos cholesterylesterů z HDL do VLDL (8).

### **1.2.3 Hypertenze**

Zvýšený krevní tlak se s obezitou asociuje běžně a je typický pro jedince s inzulinovou rezistencí (25). Hypertenze se vyskytuje u 50% diabetických paci-entů. Tato skutečnost spolu s prokázanou účinností redukce krevního tlaku na méně než 130/85 mm Hg u pacientů s diabetem a u ostatních osob s vysokým ri-zikem KVS chorob vedla k tomu, že hypertenze byla zařazena do MS (8). Přesto však má hypertenze multifaktoriální původ.

### **1.2.4 Inzulínová rezistence (IR)**

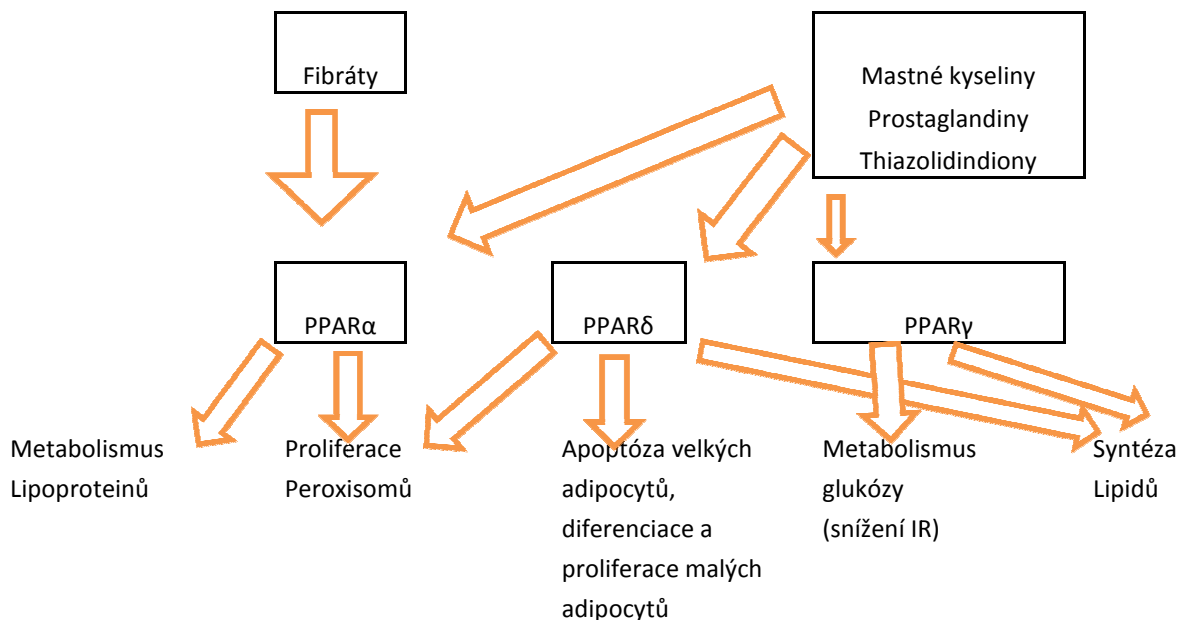
Úvod: Inzulínorezistencí rozumíme poruchu účinku inzulinu v cílové tkáni. Jde o stav, kdy normální koncentrace volného plazmatického inzulinu vyvolává sníže-nou metabolickou odpověď. IR dělíme na primární, která je charakterizována ge-netickou predispozicí a sekundární, která je důsledkem hormonálních či metabo-lických změn. Porucha vedoucí k IR může být lokalizována kdekoli v kaskádě dějů, které zajišťují normální účinek inzulinu (22).

<b>I. Abnormální sekretorický produkt B-buněk</b>
Porucha se normalizuje po podání exogenního inzulínu a) abnormální molekula inzulínu b) neúplná přeměna proinzulínu
<b>II. Inzulinová rezistence v cílové tkáni</b>
Porucha přetrvává i po podání exogenního inzulínu <b>a) primární porucha (mutace genů)</b> 1. <i>mutace strukturálního genu inzulínového receptoru</i> 2. <i>mutace genů související s realizací účinku inzulínu</i> tyrozin kináza signální proteiny (inzulinová signalizační kaskáda) glukózové transportéry glukokináza a její regulační proteiny enzymy metabolismu glukózy, lipidů a proteinů mitochondriální DNA <b>b) sekundární porucha (normalizuje se po odstranění příčiny, která k ní vede)</b> 1. <i>hormonální příčiny</i> zvýšení kontraregulačních hormonů Hyperinzulinismus 2. <i>metabolické příčiny</i> zvýšení volných mastných kyselin acidóza versus alkalóza Hyperglykémie hyperosmolarita versus hypoosmolarita 3. <i>protilátky proti inzulínu a inzulínovému receptoru</i> 4. <i>prozánětlivé cytokiny, TNF<math>\alpha</math>, glykoprotein PC-1, fosfoprotein pp63, resistin</i>

Tab. 2 Možné příčiny inzulínové rezistence

IR má většinou charakter kombinované receptorové a postreceptorové poruchy, na jejímž vzniku se může podílet defekt na kterékoli úrovni signalizace (viz mechanismus působení inzulínu) počínaje vazbou inzulínu na inzulínový receptor, přes aktivaci tyrozin-kinasy, kaskádu fosforylačně defosforylačních reakcí a konče aktivací efektorových systémů. Většina studií nachází normální vazbu inzulínu na receptory, normální počty i afinitu receptorů v kosterním svalstvu, tukové tkáni, hepatocytech a erytrocytech. Častěji je zjišťována snížená aktivace tyrozin-kinasy, IRS – 1 (insulin receptor substance 1), transportérů glukózy (GLUT – 4) a některých enzymů metabolismu glukózy (glukokinasy, glykogensyntetasy). V současné době se má za to, že u metabolického syndromu je porucha lokalizována postreceptorově do PI 3 – kinázové větve inzulínové signalizační kaskády. Spojujícím článkem, který by mohl vysvětlit interakce mezi tkáněmi a vznikem

IR, by mohly být intranukleární receptory. Jedná se o receptory, které po navázání lipofilních ligandů přímo ovlivňují transkripční pochody v buněčném jádru a indukují expresi genů. Patří sem např. PPAR  $\alpha$ , PPAR  $\delta$ , PPAR  $\gamma$



Obr. 1 Pochody ovlivněné PPAR receptory

PPAR (Peroxisome proliferator – activated receptor) jsou nalézány prakticky ve všech tkáních a jsou významnými regulátory metabolismu lipidů, glukózy, ale také dějů zánětu, nádorového bujení a diferenciace buněk (18, 23).

Klinicky důležitými faktory, které se podílejí na vzniku inzulínové rezistence a jejím prohlubování je dekompenzace cukrovky, přejídání, obezita, psychický stres, nedostatečná fyzická aktivita, některé léky a kouření. Rizikovým faktorem pro pozdější rozvoj IR je nedostatečná výživa matky během intrauterinního vývoje a nízká porodní váha novorozence (22).

#### 1.2.4.1 IR a metabolismus glukózy

V užším slova smyslu chápeme IR jako poruchu účinku inzulínu v metabolismu glukózy, přičemž ostatní účinky mohou být relativně zachovány.

IR se pak fyziologicky objevuje při stárnutí, v pubertě, v těhotenství, při stresu a hladovění.

IR se projevuje poruchou v regulaci jaterní produkce glukózy a poruchou inzulín-dependentního odsunu glukózy do tkání.

1. *Jaterní produkce glukózy.* Vzhledem k IR není produkce glukózy dostatečně blokována inzulinem a je příčinou hyperglykémie na lačno. Kromě IR v jaterní buňce se na zvýšené glukoneogenezi může podílet také zvýšená nabídka substrátů typu pyruvátu, laktátu, alaninu, glycerolu a také zvýšení volných mastných kyselin (lipotoxicyta), které brzdí glykolýzu a oxidaci glukózy. Zvýšení volných mastných kyselin a jejich zvýšená oxidace snižuje utilizaci glukózy kaskádou zpětnovazebných inhibic enzymů glykolýzy a oxidace glukózy. Zvýšená oxidace MK vede k depleci  $\text{NAD}^+$  a inhibici Krebsova cyklu. Vzestup hladiny acetyl CoA a citrátu inhibuje aktivitu pyruvátdehydrogenázy (PHD) a fosfofruktokinázy (PFK). Vzestup glukózo-6-fosfátu před blokem snižuje aktivitu hexokinázy. Výsledkem je hromadění glukózy, která nevstupuje do glykolýzy ani není využívána k syntéze glykogenu (25).
2. *Inzulín-dependentní odsun glukózy do tkání.* Svalová tkáň odpovídá až za 90 % odsun glukózy z plazmy po perorálním příjmu či nitrožilním podání. Díky IR je snižena jak inzulinem stimulovaná oxidativní tak neoxidativní utilizace glukózy (výraznější je pokles neoxidativního metabolismu). Projevuje se nižší aktivitou glykogensyntázy a sníženou tvorbou glykogenu ve svalech (25).

#### **1.2.4.2 IR a metabolická inflexibilita**

V podmínkách na lačno je oxidace mastných kyselin hlavním zdrojem energie pro kosterní sval u zdravých štíhlých jedinců. Za podmínek inzulinem stimulovaných (postprandiálních) dochází k supresi oxidace lipidů a současně se zvyšuje vychytávání, oxidace a ukládání glukózy. Tato tzv. metabolická flexibilita neboli schopnost přesmyku mezi utilizací substrátů nalačno a postprandiálně je významná pro krytí energetických potřeb, efektivní tvorbu zásob a využití energie.

Obecně za podmínek nalačno přechází sval na dominantní zdroj energie ve formě mastných kyselin. Při jejich nadbytku dochází ke snížení glykolýzy cestou

akumulace acetyl-CoA a citrátu, což vede k inhibici pyruvátdehydrogenázy a fosfofruktokinázy, tím dochází ke zvýšení glukózo-6-fosfátu, který blokuje hexokinázu a snižuje se oxidace a vstup glukózy do buněk. IR se pak projevuje redukcí účinku inzulínu v metabolismu glukózy (viz výše), ale současně je snížena suprese lipolýzy a zvýšena oxidace lipidů. NEMK (neesterifikované mastné kyseliny) jsou vychytávány svaelem a inkorporovány do tukových částic ve svalu a dochází k jejich rychlé esterifikaci do TAG. Bylo prokázáno, že chronické i akutní zvýšení NEMK snižuje inzulínem stimulovanou utilizaci glukózy, syntézu glykogenu a aktivitu fosfatidylinositol-3-kinázy. Zvýšené koncentrace NEMK při IR v cirkulaci mohou být důsledkem zvýšené mobilizace MK z triglyceridů tukové tkáně, snížené utilizace ve tkáních nebo kombinací těchto procesů. Při IR byla popsána deregulace lipoproteinových lipáz.

Významnou roli by mohla hrát porucha vazebného proteinu pro MK (fatty acid binding protein-FABP), který je zodpovědný za transport MK ve tkáních k mitochondriím (pro oxidaci MK), k tukovým kapénkám (pro ukládání), do jádra (regulace transkripce enzymů lipidového metabolismu) a FABP má pravděpodobně i vlastnosti scavangera volných radikálů.

U zdravých jedinců bez přítomnosti IR jsou hlavním substrátem energie pro kosterní sval za podmínek nalačno volné MK. Odsun volných MK do svalů je za těchto podmínek značný, o čemž svědčí i to, že lačná oxidace lipidů představuje až 80% spotřebu O<sub>2</sub> na předloktí (Kelly et al. 2000, Kelly et al. 2001).

U diabetiků 2. typu a obézních jedinců je v podmínkách nalačno oxidace glukózy zvýšená oproti hubeným zdravým jedincům, zatímco je snížena oxidace lipidů při zachování vychytávání MK.

U diabetiků a obézních jedinců jsou diskutovány mechanismy, kterými je metabolická inflexibilita manifestována:

1. Porucha cefalické fáze inzulínové sekrece,
2. Porucha na úrovni kosterního svalů v podmínkách nalačno a postprandiálně,
3. Porucha postprandiálního odsunu mastných kyselin k ukládání,

#### 4. Mitochondriální porucha metabolismu mastných kyselin.

Na podkladě výsledků studií z posledních let se předpokládá, že excesivní akumulace lipidů v svalové tkáni je způsobena defektem v oxidaci lipidů a nikoli zvýšeným odsunem volných mastných kyselin. V současné době se však poukazuje na možnost zvýšené akumulace lipidů ve svalové tkáni, která se může podílet na rozvoji IR. Akumulace lipidů ve svalové tkáni je podle výsledků mnoha studií způsobena snížením oxidace a zvýšením esterifikace MK.

U obézních a diabetiků 2. typu je pravděpodobnou příčinou snížené oxidace mastných kyselin porucha vstupu acyl-CoA do mitochondrie v důsledku inhibice karnitin-palmitoyl-transferázy (enzymu vnější mitochondriální membrány) malonylem-CoA (substrát pro syntézu VMK, jehož vznik je podporován citrátem, jež je produktem Krebsova cyklu) a tato inhibice vede ke snížení oxidativních pochodů v mitochondrii (beta-oxidace) a tím dochází k hromadění VMK v cytoplazmě. Právě aktivita karnitin-palmitoyl-transferázy je při IR snížena, což má vztah v metabolismu MK. Akumulace dlouhých řetězců acyl-CoA může negativně působit na přenos signálu přes inzulínové receptory cestou aktivace PKC. Význam této kinasy spočívá ve schopnosti inaktivovat inzulínový receptor a podjednotky fosforylací některých z jeho serinových komponent. Z uvedeného vyplývá, že akumulace lipidů ve svalové tkáni je zodpovědná za snížení účinku inzulínu v řadě jeho metabolických drah. Zvýšené množství sérových lipidů při inzulínové rezistenci koreluje se závažností této redukce (15, 16).

#### **1.2.5 Subklinický zánět**

V případě metabolického syndromu se jedná o chronický zánět, někdy též označovaný jako „zánět o nízké intenzitě“ (low grade inflammation). Zajímavý je i návrh na zcela nové označení „metflammation“ pocházející z anglického „metabolically triggered inflammation“ (6). Klinicky identifikovatelný zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) eventuelně dalšími zánětlivými markery v cirkulaci. Mechanismy, které by mohly být příčinou zvýšení zánětlivých markerů jsou stále diskutovány. Pravděpodobně se nejvíce uplatňuje obezita. Tuková tkáň, jakožto vysoce výkonný metabolický orgán, je zdrojem zánětlivých cytokinů

(IL-1, IL-6, IL-8 TNF $\alpha$ ), které mohou vést ke zvýšení hladin CRP, naopak produkce protizánětlivých cytokinů adiponectinu a leptinu je snížena (25). Velmi výrazně se na produkci zánětlivých cytokinů podílejí makrofágy, které jsou fyziologicky v tukové tkáni přítomny a které jsou ve zvýšené míře do tukové tkáně atrahovány během rozvoje obezity, a to díky MCP (macrophage chemoattractant protein) (6).

### **1.2.6 Protrombotický stav**

Protrombotický stav je charakterizován zvýšenou hladinou inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI – 1) a fibrinogenu. Fibrinogen (podobně jako CRP) je časný zánětlivý reaktant a také se zvyšuje jako odpověď na vzestup hladin cytokinů (25).

### **1.2.7 Vztah mezi zánětem, hypertenzí a metabolickým syndromem**

Sesso a spol. podává zprávu o pozitivním vztahu mezi zvýšenými sérovými koncentracemi C-reaktivního proteinu a rizikem rozvoje hypertenze. Hodnoty CRP při horní hranici normy svědčí o chronickém zánětu s nízkou aktivitou (vyšší hodnoty CRP jsou podmíněny aktivací buněk podílejících se na zánětlivé odpovědi tj. buněk imunitního systému a cévního endotelu), a proto ze souvislostí mezi vyšší koncentrací CRP a rozvojem hypertenze usuzují, že by hypertenze mohla být zánětlivým onemocněním.

Mezi hlavní příčiny metabolického syndromu patří obezita. Nadbytečná tuková tkáň podporuje zvýšená množství inhibitoru 1 aktivátoru plazminogenu, čímž přispívá ke vzniku protrombotického stavu. Tato tkáň navíc uvolňuje zánětlivé cytokiny, které zřejmě zvyšují koncentraci CRP. Podobný vliv může mít stimulace tvorby cytokinů v játrech podmíněná jejich steatózou.

V patogenezi hypertenze byl zvažován i význam rezistence vůči inzulínu, hyperinzulinémie, či obou těchto činitelů. Rezistence vůči inzulínu se vyskytuje u řady hypertoniků. Kompenzatorní hyperinzulinémie při rezistenci vůči inzulínu se uplatňuje jak podporou reabsorpce sodíku v ledvinách, tak nadměrnou aktivací sympatického nervového systému. Výsledky řady studií potvrzují, že primární



rezistence vůči inzulínu má podobné metabolické následky jako obezita, i když s ní není spojena. Tento nález podtrhuje souvislost mezi metabolickou poruchou a zánětlivou odpovědí.

Někteří vědci zastávají názor, podle něhož zánětlivá reakce v tepenném řečišti vede k uvolňování zánětlivých cytokinů, které zvyšují koncentraci CRP. Poškozovat tepennou stěnu a tím vyvolávat zánětlivou reakci mohou například zvýšené aterogenní lipoproteiny, nízká koncentrace HDL, vysoké hodnoty inhibitoru 1 aktivátoru plazminogenu a rezistence vůči inzulínu – tedy rizikové faktory pro vznik metabolického syndromu. Je možné, že v případě urychlení aterogeneze několika rizikovými faktory dosáhne zánětlivý proces v arteriální stěně intenzity postačující k nárůstu koncentrací reaktantů akutní fáze – CRP, fibrinogenu a sérového amyloidu A.

Sesso a spol. se domnívají, že zvýšené CRP se může přímo účastnit rozvoje hypertenze. Vysoké koncentrace CRP podmíněné obezitou, rezistencí vůči inzulínu, či obojím by pak mohly podporovat zánět arteriální stěny přímou interakcí s endotelem nebo jinými buňkami, které tuto stěnu tvoří. Autoři uvádí nálezy, podle nichž CRP tlumí tvorbu oxidu dusnatého v endotelových buňkách, což by dále mohlo vést k vazokonstrikci, adhezenci leukocytů, aktivaci trombocytů, oxidaci a trombóze. Zvýšené CRP může také stimulovat expresi receptorů pro angiotensin a tvorbu inhibitoru 1 aktivátoru plasminogenu v endotelových buňkách. Oba tyto procesy by mohly zvyšovat tlak krve a podporovat aterogenezi.

Bylo dostatečně prokázáno, že známky zánětu jsou spojeny s metabolickými rizikovými faktory a s rychlejším rozvojem aterosklerózy. Chybí pouze patřičné logické vysvětlení těchto souvislostí (11).

### **1.3 Patogeneze metabolického syndromu**

Za hlavní etiopatogenetické kategorie metabolického syndromu jsou považovány a) obezita a porucha tukové tkáně a b) inzulínová rezistence.

## **Obezita a abnormální distribuce tělesného tuku**

Nejpravděpodobnější příčinou strmě narůstající prevalence metabolického syndromu je epidemie obezity. Ta přispívá k hypertenzi, zvýšení hladin TAG a cholesterolu v séru, nízkému HDL cholesterolu a hyperglykémii. Zejména centrální (abdominální) forma obezity těsně koreluje s metabolickými rizikovými faktory (nadbytek tukové tkáně uvolňuje velké množství různých rizikových produktů zvyšující rizikovost těchto faktorů). Mezi rizikové produkty tukové tkáně patří zejména neesterifikované mastné kyseliny, cytokiny, PAI-1 aj. Zvýšené hladiny neesterifikovaných MK se ukládají formou TAG ve svalové tkáni, játrech a pankreatu, což vede k nárůstu rizikosti vzniku IR. Zvýšené hladiny CRP při obezitě odrážejí nadbytek cytokínů a subklinický zánět v organismu. Zvýšené hladiny PAI-1 přispívají k protrombotickému stavu, zatímco nízké hladiny adiponektínu, jakožto proteohormonu tukové tkáně stimuluje inzulínovou senzitivitu, u něhož platí, že sérové koncentrace jsou nepřímo úměrné zvýšení intracelulárních lipidů ve svalectech po lipidové dietě, korelují se zhoršením metabolických rizikových faktorů (9, 22).

**Inzulínová rezistence** byla diskutována výše.

Z uvedených poznámek vyplývá, že regulace sacharidového metabolismu a tudíž i glukózové tolerance je komplexní, zahrnuje řadu vzájemně se ovlivňujících mechanismů, které nejsou dosud plně objasněny (22). Nový výzkum (ze Salk Institute for Biological Studies) přináší poznatky o molekulárních mechanismech, z nichž vyplývá, proč játra pacientů s diabetes mellitus 2. typu přiměřeně neodpovídají na vzestup koncentrace inzulínu. Dlouhodobě zvýšená glykémie vyřazuje z provozu „spínač“, který za normálních okolností zastavuje tvorbu cukru v játrech. Jedná se o protein označovaný CRT C2, který spouští tvorbu glukózy v játrech při poklesu glykémie např. během noci nebo při delším lačnění. Po jídle je spínač CRT C2 za normálních okolností vypnut inzulínem, aby glykémie nedosáhla příliš vysokých hodnot. U mnoha pacientů s diabetes mellitus 2. typu ovšem protein CRT C2 přestává reagovat na narůstající koncentraci inzulínu a játra vyplavují glukózu po celý den i tehdy, je-li glykémie již vysoká. Vysoké koncentrace glukózy v krevním oběhu aktivuje dráhu zajišťující biosyntézu hexosaminu,

kteřá podporuje vazbu molekul cukru na proteiny. Navázáním cukru O-glykosilací je spínač CRT C2 uzamčen v poloze zapnuto. Potlačení O-glykosilace by tedy mohlo vést k žádoucí úpravě tvorby glukózy v organismu a ke zlepšení glukózové homeostázy (9).

## 1.4 Kritéria pro diagnostiku metabolického syndromu

V současnosti byla stanovena kritéria metabolického syndromu třemi mezinárodními organizacemi: WHO 1999, ATP III 2002, Americká asociace klinických endokrinologů AACE 2003. Nejnověji přibyla kritéria IDF 2005.

### Kritéria WHO

WHO definovali IR jako jednu z následujících možností: diabetes mellitus 2. typu, hraniční glykémie nalačno, porušená tolerance glukózy nebo pro ty s normální glykemií nalačno ( $\leq 6,2$  mmol/l) vychytávání glukózy po dobu euglykemické hyperinzulinémie nižší, než má nejnižší kvartil všeobecného populačního vzorku. Dále musí být splněna alespoň dvě kritéria z následujících rizikových faktorů: vysoký tlak krve (vyšší než 140/90 mmHg), BMI, mikroalbuminurie. Nevýhodou kritérií WHO je omezená možnost testování různých aspektů glukózového metabolismu v běžné klinické praxi.

IR, identifikovaná jako jedno z následujících:

- DM 2. Typu
- hraniční glykémie nalačno
- porušená tolerance glukózy
- dostatečně snížené vychytávání glukózy při euglykemické hyperinzulinémii plus kterékoli 2 skutečnosti z následujících:
  - antihypertenzní léčba a/nebo tlak krve nad 140/90 mm Hg
  - TAG  $> 1,7$  mmol/l
  - HDL cholesterol      muži  $< 0,9$  mmol/l  
                                     ženy  $< 1,0$  mmol/l
  - BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> a/nebo poměr pásy/boky:
    - muži  $> 0,9$
    - ženy  $> 0,85$
  - vylučování albuminu močí  $> 20$   $\mu$ g/min
  - poměr albumin/kreatinin  $> 30$  mg/g

Tab. 3 Kritéria WHO

### NCEP – ATP III kritéria

Pokud jsou u daného jedince splněny alespoň 3 z 5 jmenovaných charakteristik, pak jsou splněná kritéria pro diagnózu metabolického syndromu.

Abdominální obezita (obvod pasu)	
Muži	>102 cm
Ženy	>88 cm
Trigliceridy	>1,7 mmol/l
HDL cholesterol	
Muži	<1,0 mmol/l
Ženy	<1,3 mmol/l
Krevní tlak	>130/85 mm Hg
Glykémie nalačno	>6,1 mmol/l

Tab. 4 NCEP kritéria

### AACE kritéria

Tato kritéria jsou jakýmsi kompromisem mezi WHO a NCEP – ATP III kritérii. Liší se zejména tím, že v ní není definován počet rizikových faktorů potřebných pro stanovení diagnózy. Zde se diagnóza metabolického syndromu nechává na rozvaze lékaře. Avšak na rozdíl od kritérií předešlých platí, že vyvine-li se diabetes 2. typu, diagnóza syndromu IR přestává být dále relevantní.

Nadváha	BMI > 25 kg/m
Zvýšení TAG	> 1,7 mmol/l
Snížený HDL cholesterol	
Muži	< 1,04 mmol/l
Ženy	< 1,29 mmol/l
Zvýšený krevní tlak	> 130/85 mm Hg
Glykémie po 2-h zátěži	> 7,8 mmol/l
Glykémie nalačno	6,1 až 6,9 mmol/l
Další rizikové faktory:	
rodinná anamnéza DM 2. typu	
syndrom polycystických ovarií	
sedavý způsob života	
zvyšující se věk	
příslušnost k etniku s vyšším rizikem DM2 (např. čínské, indické, hispánské...)	

Tab. 5 AACE kriteria

Nejnovější kritéria pro metabolický syndrom stanovená **IDF** (International Diabetes Federation) z roku 2005 jsou následující:

Obvod pasu (cm) M/F

- Evropané ..... 94/80
- Obyvatelé jižní Asie ... 90/80
- Číňané .....90/80
- Japonci ..... 85/90

Abdominální obezita + 2 či více z:

TG>1.7 mmol/l a/nebo HDL<0.9 (M), <1.1 (F) mmol/l či léčba hypertenze >130/85 mmHg či léčba porušené glykemie nalačno IFG>5.6 mmol/l.

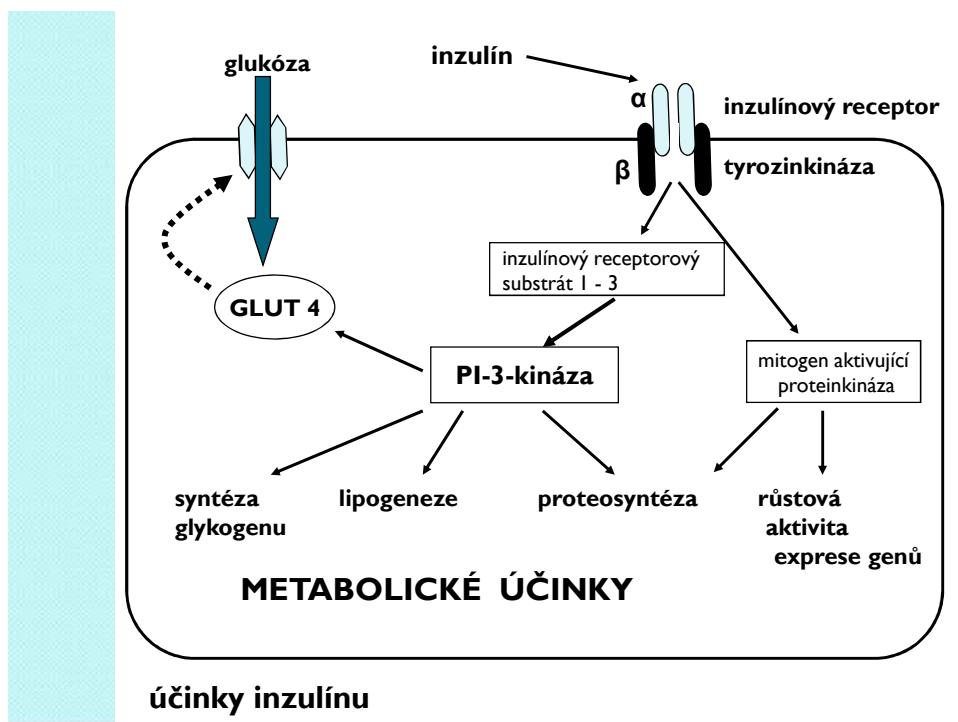
Evropská skupina pro studium inzulinové rezistence (EGIR) navrhla další možnou definici pro velmi příbuzný syndrom IR, která se na rozdíl od předešlých vztahuje na nediabetickou populaci. Pro definici je nutná přítomnost hyperinzulinémie plus nejméně dvou z následujících poruch: hyperglykémie, hypertenze, dyslipidémie, abdominální obezita (10, 25).

Na závěr je nutné konstatovat, že kardiovaskulární choroby jsou klinicky nejdůležitějšími a nejzávažnějšími komplikacemi metabolického syndromu. Dále je třeba si uvědomit, že riziko vzniku DM 2. typu je u jedinců s metabolickým syndromem výrazně vyšší a DM 2. typu je důležitým rizikovým faktorem KVO.

Bez ohledu na použitá diagnostická kritéria stojí na prvním místě v terapeutickém plánu metabolického syndromu režimová opatření, sledovaná farmakoterapií zaměřenou na specifické rizikové faktory.

## 1.5 Mechanismus působení inzulínu a signalizační kaskády, jakožto citlivá místa vzniku IR

Metabolické účinky inzulínu jsou po vazbě na inzulínový receptor zprostředkovány cestou, která využívá IRS-1 a IRS-2 (substráty inzulínového receptoru) a následně aktivací PI3K (fosfatidylinositol 3 kinázy) a PKB (proteinkinázy b).



Obr. 2 Metabolické účinky inzulínu

IRS 1 a 2 jsou aktivovány, pokud proběhne fosforylace jejich tyrozinových zbytků, katalyzovaná tyrozinkinasovou doménou intracelulárně zasahující beta podjednotky inzulínového receptoru. Dle současných poznatků obsahuje skupina IRS proteinů u savců 4 členy. Kromě již zmíněných IRS1 a IRS2, které jsou nejprozkoumanější a exprimované téměř ve všech tkáních, IRS3, který je přítomen pouze v tukové tkáni a B-buňkách pankreatu a IRS4, který je exprimován v thymu, mozku a ledvinách (10).

Fosforylované tyroziny v molekulách IRS 1 a 2 vedou ke spuštění kaskády dějů (přes PI3K, PDK, PKB), na jejímž konci je translokace klíčové molekuly zprostředkující inzulín-dependentní transport glukózy do buněk (GLUT-4).

Aktivace PKB dále katalyzuje fosforylaci GSK -3 (glykogensynthasové kinasy 3). GSK-3 je fosforylací inaktivována. V opačném případě aktivní GSK-3 inhibuje GS (glykogensynthasu) a tak syntézu glykogenu. Inaktivace fosforylací tedy vede k odbrzdění syntézy glykogenu.

PKB dále fosforyluje transkripční faktory (FOXO 1), které pak procházejí z cytoplazmy do jádra a je tak snížena exprese genů (např. genu pro fosfoenolpyruvátkarboxykinasu, která je důležitým enzymem glukoneogeneze). Aktivační mutace FOXO-1 v játrech vede ke zvýšené produkci glukózy. PKB se též účastní fosforylace BAD proteinu, který podporuje apoptózu. Inhibitory PI3K inhibují tedy většinu účinku inzulínu.

Mitogenní účinky inzulínu jsou důsledkem aktivace MAPK cesty (mitogen aktivované proteinkinasové cesty).

Regulace signalizace po vazbě inzulínu na receptor má také svou „negativní složku“ ukončující přenos signálu. Na této regulaci se podílí několik systémů a dějů:

- Internalizace a následná degradace a/nebo recirkulace inzulínového receptoru
- Proteinové tyrozinové fosfatázy, které defosforylují tyrozinové zbytky (PTEN, SHP-2), inhibiční proteiny z rodiny supresorů cytokinové signalizace (SOCs)
- Ser/Thr fosforylace inzulínového receptoru a Ser/Thr fosforylace IRS

Serinová fosforylace IRS proteinů je důležitým mechanismem regulujícím aktivitu IRS. IRS jsou po fosforylaci na určitých serinových zbytcích „odpojeni“ od dalších efektorů, které byly na ně předtím „ukotveny“.

V těchto signalizačních kaskádách existují jak fyziologické negativní zpětné vazby, tak „nadměrná“ negativní signalizace, při které vzniká inzulínová rezistence. Konečně jsou přítomny i pozitivní zpětnovazebné klíčky.

Negativní zpětná vazba je zprostředkována např. mTOR, který fosforyluje seriny v COOH oblasti IR, což inhibuje IRS-1. Dalšími negativními regulátory jsou

PKC-zéta (aktivovaná PKB) a její „downstream“ efektor IKK- $\beta$  (inhibitor kappa B kinázy). IKK- $\beta$  je molekulou, na níž konvergují inhibiční signály (mj. molekuly vzniklé metabolismem FFA, jako je ceramid či DAG). IKK- $\beta$  inhibuje IRS tím, že fosforyluje Ser<sup>312</sup>. Aktivace IKK- $\beta$  (např. způsobená PKC-zéta, théta) vede k inzulínové rezistenci. Salicyláty ve vysokých dávkách mají inhibiční účinek na IKK- $\beta$  a vedou tak ke zlepšení inzulínové senzitivity. Ceramid blokuje translokaci PKB k plazmatické membráně a zvyšuje aktivitu PPA 2, která defosforyluje PKB. JNK jsou proteinkinasy, které aktivuje stres. JNK fosforylují IRS-1 na Ser<sup>312</sup>, což vede k inhibici signální cesty inzulínu (díky odpojení IRS-1 od IR beta).

SOCs proteiny vedou k rychlejší degradaci IRS molekul. Tímto mechanismem (tedy ovlivněním Ser/Thr fosforylace IRS) vyvolávají inzulínovou rezistenci FFA anebo TNF $\alpha$ .

Inzulínová rezistence je klinicky závažnou situací, která může vést vlivem dalších doprovodných okolností až ke vzniku DM 2 typu. Vzhledem k tomu, jak je signalizační systém inzulínové kaskády komplexní, je velice obtížné identifikovat kauzální souvislosti. Dále, řada prvků kaskády není specifických, ale jsou sdíleny s jinými signalizačními systémy.

Signalizace je modulována řadou humorálních a metabolických faktorů, které mohou stát v pozadí IR. Jedním z mnoha faktorů mohou být znovu neesterifikované mastné kyseliny (NEMK), které by mohly přímo ovlivňovat aktivitu PKC, která je aktivována diacylglyceroly a účastní se řady procesů spojených s IR a diabetem mellitu 2. typu. Tato inzulínová signalizační kaskáda je přítomna nejen v inzulín-dependentních tkáních, ale i v buňkách, které jsou považovány za nezávislé na inzulínu.

Některé ze zmíněných molekul jsou slibnými cíli vývoje nových léků, ale právě malá specifita a „překrývání“ s jinými signalizačními kaskádami jsou omezujícími faktory, které vedou k nechtěným vedlejším účinkům těchto nově vyvíjených molekul (24).



## 1.6 Pohybová aktivita jako nejúčinnější metoda prevence vzniku a ovlivnění metabolického syndromu

Výsledky řady epidemiologických studií ukazují, že osoby s aktivním způsobem života, s pravidelnou fyzickou aktivitou mají nižší mortalitu a morbiditu na kardiiovaskulární choroby, DM i některé typy nádorů. Celková mortalita i morbidita na KVO má silnou, inverzní závislost na stupni kardiorepirační zdatnosti vyjádřené hodnotou  $VO_{2max}$ .

Z řady studií je zřejmé, že nízká úroveň fyzické aktivity a kardiorepirační zdatnosti je sdružena s jednotlivými komponentami MS. Jejich vztah k metabolickému syndromu jako celku hodnotilo několik průřezových studií, které zjistily silnou inverzní závislost mezi  $VO_{2max}$  a pravděpodobností výskytu MS (určeného dle kritérií WHO) i počtem jeho součástí. Jak zjistil Lee et al, může být větším rizikem pro vznik MS tělesná inaktivita a nízká tělesná zdatnost než obezita a přejídání. Výsledky jeho studií ukázaly, že z hlediska rizika KVO je lepší být fyzicky zdatným obézním, než štíhlým s nízkou fyzickou zdatností.

V průběhu pohybové aktivity dochází k metabolické adaptaci, která se projeví především snížením IR (zvýšení senzitivity k inzulínu v kosterním svalu), snížením inzulinémie a dále pak prostřednictvím těchto změn i v lipidovém spektru a kontroly glykémie.

Řada studií prokázala, že aerobní trénink zvyšuje účinky inzulínu v kosterním svalu prostřednictvím zvýšené aktivity transportérů glukózy GLUT-4. Tělesný trénink zlepšením inzulinové rezistence pak aktivuje a příznivě ovlivňuje prostřednictvím příslušných enzymů fosforylační a oxidační procesy v dalším metabolismu glukózy. Předpokládá se a řada výsledků studií potvrzují alternativní cestu transportu glukózy do svalů nezávislou na inzulínu a na klasické signální kaskádě. Mechanismus, kterým cvičení vstup glukózy do svalů stimuluje, spočívá v aktivaci 5-adenosin-monofosfát-aktivované kinasy (AMPK) svalovou kontrakcí. Tato aktivovaná AMPK podporuje translokaci GLUT4 k buněčné membráně, jeho vazbu k ní a tvorbu transportního kanálu pro glukózu.

AMPK též funguje jako „indikátor stavu paliva“ v buňce. Při poklesu energetické hladiny (např. při cvičení v kosterním svalu) reguluje lipidový a glukózový metabolismus směrem k mobilizaci energetických zdrojů.

Po jednorázové fyzické zátěži se pokles IR projeví po dobu asi 72 hodin. Poté se IR vrací k původnímu stavu, pokud není fyzická aktivita opakována. Ke zvýšení senzitivity k inzulínu přispívá také zvýšená denzita svalových kapilár během aerobního cvičení, která umožňuje lepší vychytávání glukózy ve svalu a zlepšení účinku inzulínu. Ukazuje se též, že zlepšení účinku inzulínu je vázáno pouze na svaly do pohybu aktivně zapojených, z toho vyplývá, že neúčinnější je zátěž komplexní a aerobní, přizpůsobená aktuálnímu stavu jedince.

Závěrem je tedy třeba zdůraznit význam tělesné aktivity jako nejkompaktnějšího prostředku sekundární prevence k ovlivnění řady rizikových faktorů nejdnou. Pro obecné doporučení pohybové aktivity pacientů s metabolickým syndromem lze vycházet z doporučení ADA pro diabetiky 2. typu: je doporučeno cvičení, resp. pohybová aktivita o intenzitě 50-80%  $VO_{2max}$  po dobu 30-60 min, 3-4krát týdně (7).

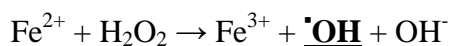
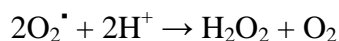
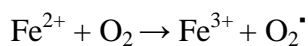
## **2. Metabolismus železa**

### **2.1 Úvod**

Železo je biogenní stopový prvek. Je životně důležité pro mnohé organismy. Železo se ze všech biogenních kovů vyskytuje v organismu v nejvyšším množství, což obnáší asi 35 mg/kg u žen a 45 mg/kg u mužů (2). Je obsaženo v hemu v molekulách hemoglobinu (zde tvoří nejvyšší podíl z celkového množství – asi 60-70%), myoglobinu (asi 10%), cytochromů a jiných enzymů, některé sloučeniny obsahují železo vázané na atom síry, jako je například akonitasa, klíčový enzym citrátového cyklu. Má tedy důležitou roli v přenosu elektronů a kyslíku a v buněčném dýchání. Má rovněž význam pro buněčnou proliferaci a diferenciaci a pro regulaci genové exprese a uplatňuje se také ve funkcích imunitního systému (13).

Člověk nemá žádné fyziologické mechanismy vylučování železa, a proto je jeho homeostáza udržována na úrovni jeho absorpce. Metabolismus železa je regulován tak, aby ho bylo dostatek pro hemopoezu, ale zároveň aby se nikde nevykytovalo ve dvoumocné formě. Jeho regulace probíhá jak na buněčné, tak na systémové úrovni. Organismus obsahuje v několika formách asi 4g železa: vázané v hemu, vázané na síru cysteinu (akontitáza), ve vysokomolekulárních chlátech (transferin, feritin, laktoferin, hemosiderin) a v nízkomolekulárních chelátech (fosfát, citrát, ATP a jiné nukleotidy). Toto množství je v podstatě stálé, protože denní příjem železa potravou vyrovnává pouze denní ztráty železa, jinak dochází k jeho recirkulaci v organismu. Neexistuje žádný mechanismus, který by zajistil vyloučení přebytečného železa, proto jsou jeho příjem a další distribuce v organismu velmi přísně řízeny řadou speciálních bílkovin a peptidů. Dalším důležitým důvodem pro přísnou regulaci železa je fakt, že bakterie ho využívají ke svému růstu a dokážou ho svými mechanismy přijímat i v prostředí, kde je ho velmi málo (viz kapitola Hepsidin a regulace železa při bakteriálním zánětu) (19).

Železo je pro svou schopnost přijímat a uvolňovat elektrony důležitou součástí řady cytochromů a enzymů. Železo však může působit i toxicky. Řadí se totiž mezi přechodné prvky což znamená, že má předposlední elektronovou vrstvu obsazenou elektrony pouze neúplně a může se vyskytovat ve více mocenstvích. Tím je potenciálně nebezpečné pro svou schopnost katalýzy za vzniku volných kyslíkových radikálů a následné poškození tkání oxidačním stresem. Volné železité ionty jsou redukovány superoxidem a následné železnaté produkty jsou opět peroxidem reoxidovány (tzv. Fentonova a Haber-Weissova reakce).



Vzniká tak množství hydroxylových radikálů způsobující permanentní poškození biologických molekul. Proto se organismus snaží této reakci zabránit, např. likvidací peroxidu vodíku pomocí katalázy a glutathionperoxidázy. Organismus člověka je též vybaven řadou obranných mechanismů k vyvážení volného železa.

V tělních tekutinách jsou přítomny proteiny schopné vázat volné železo jako transferin v plazmě, lymfě a mozkomíšním moku, lactoferin v tělních sekretech a feritin v buňkách.

V poslední době se též objevují zprávy, které vysvětlují oxidační poškození při přetížení železem jeho vlivem na poškození lyzozomů či mitochondrií. Železo také zvyšuje riziko infekčních komplikací, protože je esenciálním nutriem pro řadu patogenů. Vysoce virulentní patogeny jsou charakterizovány potentními mechanismy vylučování železa hostitele, jako je hemolýza s asimilací hemu, siderofory k vylučování železa transferinu, absorpce intracelulárního železa hostitelských buněk (19).

## 2.2 Uskladnění železa v organismu

### Feritin

Skladovací molekulou železa v buňce je feritin. Je to jeden z nejstarších proteinů účastnících se metabolismu železa a je mezi druhy velmi podobný. Nejhojněji se vyskytuje ve slezině, játrech, kostní dřeni a retikulocytech. Všechny savčí feritiny jsou heteropolymery složené z 24 podjednotek s relativní molekulovou hmotností 445 000 a může skladovat až 4300 atomů železa (respektive iontů  $\text{Fe}^{3+}$ ). Je uváděn též údaj 2000-2500 iontů železa. Známe dva typy těchto podjednotek: H (heavy, 21 kDa, bohatý výskyt v srdeční tkáni, proto někdy též H jako heart) a L (light, 19,5 kDa, bohatý výskyt v játrech, proto též L jako liver), přičemž oba typy těchto podjednotek jsou potřebné pro normální funkci feritinu. Podjednotka H molekuly feritinu má ferooxidázovou aktivitu, proto je železo uskladněno ve formě  $\text{Fe}^{3+}$ . Exprese feritinů je regulována na posttranskripční úrovni regulačním systémem IREs-IRPs (13).

### Hemosiderin

Hemosiderin je špatně ohraničený a ve vodě nerozpustný protein, jenž je pravděpodobně výsledkem nekompletní lyzozomální degradace feritinu. V organismu se ho nachází jen malé množství a je prostudován mnohem méně než feritin (13).

## 2.3 Transport železa v organismu

Transportní molekulou železa je transferin. Všechny transferiny obratlovců jsou jednořetězcové glykoproteiny o 80 kDa, obsahující dvě strukturně podobná, ale funkčně odlišná vazebná místa pro atomy železa. Za normálních okolností je všechno nehemové železo v oběhu vázáno na transferin, jehož saturace vazebných míst se pohybuje okolo 30%. Při nadbytku železa v organismu a obsazení všech vazebných míst transferinu se v organismu objeví volné železo obvykle ve formě  $\text{Fe}^{3+}$  vázané na citrát (13).

## 2.4 Absorpce železa

Množství železa v organismu závisí na přísunu železa a jeho biologické dostupnosti v potravě a na ztrátách železa z organismu. Z celkového množství asi 4g železa v organismu jsou pouze 3mg navázány na plazmatický transferin a denní obrat představuje cca 30mg železa. Přísun železa z řady potravin je limitováno biologickou dostupností, která závisí na jeho chemické formě a přítomnosti dalších biologicky aktivních látek v potravě a vlastním způsobu přípravy pokrmů.

Obligatorní denní ztráta železa u člověka je cca 1mg za den (deskvamovaný střevní epitel) a musí být nahrazen železem z potravy. Typická západní dieta obsahuje v průměru 6mg hemového a nehemového železa na 1000kcal energetické hmoty. Hem je důležitým zdrojem železa pro lepší vstřebávání ve srovnání s nehemovým železem (okolo 30% vs. 10%). Ačkoli hemové železo představuje asi 10% železa v potravě, podílí se 30% na denní absorpci.

Proces absorpce železa lze rozdělit do třech fází: vychytávání železa enterocytem, intraenterocytární transport a extraenterocytární transport.

Nehemové železo se vstřebává výhradně v duodenu, u hemového se předpokládá vstřebávání taktéž v horní části trávicího traktu (13). V kryptách duodena se nacházejí prekursorové enterocyty, které nedokáží resorbovat železo, pouze monitorují potřebu železa v organismu pomocí komplexu TfR1-HFE, kde HFE je senzor celkového stavu železa v organismu, kde signálem je pravděpodobně hepcidin. Některé z prekursorových enterocytů proliferují a putují na klky, kde se dife-

rencují v enterocyty a specializují se na resorpci železa podle aktuálního stavu železa v organismu. Tyto enterocyty již obsahují přenašeče, které umožňují resorpci železa přes apikální membránu enterocytu, jeho skladování a transport přes bazolaterální membránu (1).

Nízké pH žaludečního obsahu je nezbytné pro zvýšení rozpustnosti železa redukcí železité formy na železnatou a denaturací bílkoviny s navázaným železem. Redukce  $\text{Fe}^{3+}$  za pomoci duodenální ferireduktázy dcytb je nezbytná, protože většina železa v potravě je ve formě relativně nerozpustných železitých sloučenin. Proto pokles žaludeční acidity při nadužívání antacid, po chirurgických výkonech na žaludku či u jiných patologických stavů vede ke snížení střevní absorpce železa.

Také faktory urychlující pasáž tráveniny v uvedené lokalizaci vedou ke zhoršování absorpce železa. V neposlední řadě se na ovlivnění absorpce železa podílí i řada látek přítomných v potravě. Vstřebávání hemového železa je facilitováno přítomností živočišných bílkovin a inhibováno přítomností kalcia. Absorpce nehemového železa je negativně ovlivněna přítomností hemicelulózy, celulózy, pektinu, fytátů v pšeničných a sójových produktech. Také nadbytek divalentních kationtů (olovo, kobalt, stroncium, mangan, zinek) inhibuje vstřebávání železa kompetitivním mechanismem na bivalentním metalovém transportéru 1.

Na druhou stranu existují i potravní facilitátory absorpce nehemového železa jako kyselina askorbová, histidin či fruktóza, které zlepšují rozpustnost iontů železa v neutrálním prostředí mucinu.

Vlastní mechanismus vychytávání železa enterocytem je odlišný pro hemové a nehemové železo.

- 1) Hem je rozpustný v alkalickém prostředí a po navázání na receptor transportní systém označený jako HCP1 enterocytu dochází k jeho internalizaci a následně za přítomnosti hemooxygenázy k rozštěpení na železo, oxid uhelnatý a biliverdin.
- 2) Trojmocná forma nehemového železa navázaná do komplexů je v kyselém prostředí redukována na železnatý kation duodenální ferireduktázou. Po

vazbě na bivalentní metalový transportér 1 – DMT1, nazývaný také Nramp2 nebo DCT1, dochází k přesunu železnatého iontu z apikální membrány do lumen enterocytů. Vzhledem k tomu, že DMT1 není specifický jen pro železo, může transportovat řadu dvojmocných iontů a tím v případě jejich nadbytku kompetitivním mechanismem snižovat absorpci železa v potravě.

- 3) V přítomnosti nadbytku železa ve střevním lumen se pravděpodobně nedá vyloučit ani uplatnění paracelulárního transportu cestou mucin – integrin – mobilferin. Nicméně tato hypotéza zatím nebyla zcela ověřena.

Železo přijaté enterocytem je zde uchováno ve formě zásobního feritinu nebo je přesunuto k basolaterální membráně a následně uvolněno do plasmy, kde je navázané na transferin. Jako basolaterální transportér byl identifikován transportér Ireg1 a jeho kofaktorem je na membráně navázaný hephestin (molekula podobná ceruloplazminu) s ferooxidázovou aktivitou, která zajišťuje oxidaci  $Fe^{2+}$  na  $Fe^{3+}$  a vazbu na sérový transferin. Plazmatický transferin s navázaným železem se váže na transferinové receptory erytroidních prekurzorů. Komplexy jsou pak internalizovány v podobě clathrinem potažených endozomů. Pokles pH uvnitř endozomů, který je nutný k uvolnění železa z vazby na transferin, je zajištěn protonovou pumpou. Transfer železa přes endosomální membránu je zajištěn DMT1 a následně dochází k recyklaci volného transferinu a transferinových receptorů zpět na povrch buňky.

V erytroidních buňkách pak dochází k přesunu většiny železa do mitochondrie, kde je zabudováno do protoporphyrinu k tvorbě hemu. Železo je dále nezbytné pro funkci řady nehemových proteinů (ribonukleotidová reduktáza, hydroxyláza atd.) a enzymů (cytochromy, katalázy, peroxidázy, NO syntetázy atd.).

## 2.5 Metabolismus železa v hepatocytu

Játra jsou největší zásobárnou železa v organismu. Přebývajícím železem je v nich ukládáno ve formě feritinu a hemosiderinu. Malá část železa je uložena jako

biologicky aktivní labilní intracelulární pool. Na povrchu hepatocytu jsou receptory pro transferin TfR1 a TfR2. Po navázání transferinu na TfR1 dojde k internalizaci endocytózou za vytvoření endozomů, ve kterých se komplex TfR1 a transferinu uvolní za poklesu pH díky činnosti protonové pumpy. TfR1 se vrátí na povrch buňky a transferin zpět do krve. Trojmocné železo uvolněné z transferinu je redukováno ferireduktázou a z endozomu uvolněno do cytoplazmy pomocí DMT1. V cytoplazmě je pak využito pro buněčné pochody a přebytek je vázán ve formě feritinu. Příjem železa do buňky pomocí TfR1 je regulován proteinem HFE (hemochromatosis protein), který ještě reaguje s beta-2-mikroglobulinem. Transport železa do buňky prostřednictvím receptoru TfR2 se děje zřejmě stejným mechanismem, jeho afinita k transferinu je však mnohem menší. Existuje zřejmě ještě jiný transport železa do hepatocytu, který ale není závislý na receptorech. V případě, že je v organismu takový přebytek železa, že se vyčerpá kapacita transferinu, dochází k jeho transportu do hepatocytu pomocí molekul DMT-1, ZIP-14 a kalciových kanálů. Z hepatocytu je železo exportováno opět pomocí feroportinu a je následovně oxidováno ceruloplazminem na  $Fe^{3+}$  a uloženo do transferinu (19).

## 2.6 Regulace metabolismu železa na buněčné úrovni

Na buněčné úrovni je v regulaci metabolismu železa posttranskripčně zapojen systém Iron Responsive Proteins (IRPs) – Iron Responsive Elements (IREs). IREs jsou vlásečkovité struktury na obou koncích netranslatovaných úseků (URT – untranslated region) mRNA, které kódují vlastní, železem regulovaný protein. IRPs jsou proteiny, vážící se na IREs za předpokladu, že je v organismu nedostatek železa. Jejich vazba pak ovlivňuje aktivitu vlastního kódujícího úseku mRNA, čímž se ovlivní tvorba proteinů uplatňujících se v metabolismu železa, a to hlavně na úrovni translace. Prozatím byly identifikovány dva typy IRP: IRP1 a IRP2. IRP1 nacházíme v játrech, ledvinách, střevní sliznici a nervovém systému. IRP2 jsou více zastoupeny v hypofýze a B-lymfocytech (1). IRP1 se svou sekvencí podobá mitochondriální akonitase (enzym konvertující citrát na izocitrát v mitochondriích), podobně jako akonitasa tvoří i clustery a má enzymatickou aktivitu. Ve stavu nedostatku železa v buňce se IRP1 vážou na IREs pro H- a L-



řetězce feritinu,  $\delta$ -aminolevulátsynthasu, mitochondriální akonitasu a feroportin, a zablokují tak translaci těchto proteinů. Nedojde tedy k syntéze feritinu (který nemá co skladovat),  $\delta$ -aminolevulátsynthasy (klíčového enzymu syntézy porfyrinů) a feroportinu (buňka zadrží železo uvnitř). Ve stavu přebytku železa brání cluster IPR1 interakci s IRE pro transferin, čímž dojde k destabilizaci této mRNA a snížené expresi transferinu. IRP2 se vážou na IREs pro transferinový receptor TfR1 a pro DMT-1. Při nadbytku intracelulárního železa jsou IRP2 oxidovány a degradovány v proteazomech. Při nízkých intracelulárních hladinách železa IRP2 stabilizují příslušnou mRNA a tím posílí expresi proteinů důležitých pro přísun dalšího železa (volného i vázaného), tedy transferinového receptoru 1 a DMT-1.

IPR1 je aktivován a stabilizován tzv. labilní pohotovostí, která je tvořena shlukem 4 atomů železa a cysteinu. Na základě těchto zjištění má IPR1 dvojí funkci: ovlivňuje syntézu regulačních proteinů metabolismu železa nebo působí jako cytoplazmatická akonitáza (c-acon). Shluk železa a cysteinu c-acon je labilní, který se v přítomnosti kyslíku nebo jiných činitelů reverzibilně přemění na formu o 3 atomech železa a 4 atomech cysteinu. Tato konverze určuje aktivitu vazby IRP1 na IRE regulačních proteinů. Při přebytku železa v buňkách, IRP1 obsahuje shluk 4 atomů železa a cysteinu a v této formě přebírá úlohu c-acon a snižuje vazbu IRP1 na IREs. V případě nedostatku železa, v IRP1 je přítomen shluk 3 atomů železa a 4 atomů cysteinu a IRP1 se váže na IRE s vyšší intenzitou (1).

Exprese IRPs je také kontrolována faktory, mezi které patří kyslíkové radikály, oxid dusnatý a hypoxie. Všechny tyto faktory ovlivňují IPRs a mají vliv na metabolismus železa.

## 2.7 Systémová regulace železa

Úvod: Jednu ze zásadních rolí v regulaci metabolismu železa má protein hepcidin. Jde o protein produkovaný hepatocyty (proto označovaný též LEAP-1: liver-expressed antimicrobial peptide) s širokými antibakteriálními účinky, inhibující střevní absorpci, placentární přenos a uvolňování železa z makrofágů. Exprese mRNA hepcidinu koreluje s množstvím celkového železa v organismu, zvyšuje se při vzestupu a snižuje při poklesu celkového množství železa. Dále hladina hepci-

dinu klesá při hypoxii a anemii a stoupá při infekci a zánětu. S ohledem na železo hepcidin funguje jako jeho negativní regulátor (19).

### **2.7.1 Biochemické vlastnosti a genetika hepcidinu**

Lidský hepcidin je jednořetězcový peptid o 25 aminokyselinách a molekulové hmotnosti 2000. Zvláštní pro tento peptid je, na rozdíl od jiných antimikrobiálních peptidů, bohaté zastoupení cysteinu. Malá molekulová hmotnost umožňuje průnik hepcidinu glomerulární membránou do primární moče, kde se pravděpodobně vyhne tubulární proteolýze a recyklaci. Koncentrace v moči tak těsně odráží jeho produkci v játrech.

Z genetického hlediska je nutno poznamenat, že hepcidin je mezidruhově značně konzervativní protein (např. hepcidin u myši je strukturně velmi podobný lidskému). V lidském genomu se gen pro hepcidin nachází na chromozomu 19q13 (myší hepcidin je kódován dvěma geny na 7. chromozomu).

### **2.7.2 Regulace syntézy hepcidinu**

#### **2.7.2.1 Zánětlivá stimulace**

V případě invaze patogenu se indukují procesy vedoucí k redukci volného železa v organismu. IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  jsou zodpovědné za snížení železa přijatého dietou cestou syntézy hepcidinu. Potlačení uvolňování železa z erytrocytů pohlcených makrofágy opět mediované hepcidinem dochází k 70ti procentní redukci hladiny plazmatického železa. Cestou IL-1, IL-6 a TNF $\alpha$  je aktivována zvýšená syntéza feritinu k navázání zadržného železa. V neposlední řadě dochází k vychytávání neutrofilů v místě infekce, což je též zprostředkováno cytokiny typu interleukinů a TNF $\alpha$  a dále k uvolnění apolactoferinu z neutrofilů. Uvolněný apolactoferin pak zabezpečuje vyvázání volného Fe v septických ložiscích a tím i minimalizuje jeho použití patogenem. Haptoglobin a hemopexin uvolněný z jater zajišťují vyvázání uvolněného hemoglobinu z rozpadlých erytrocytů při hemolýze (14).

### **2.7.2.2 Hecpidin jako protein akutní fáze II. typu**

Podle dosavadních zjištění je možno hepcidin řadit mezi proteiny akutní fáze (APP-acute phase proteins) II. typu, tzn. proteiny tvořené játry, jejichž koncentrace stoupá během prvních 7 dnů po zánětlivém stimulu a stoupá o více než 25%. K této definici je třeba dodat, že tvorba APP a jejich uvolnění do cirkulace je regulována prozánětlivými cytokiny. V případě APP II. typu jde o IL-6, zatímco TNF $\alpha$  a IL-1 se na jejich stimulaci nepodílí či ji dokonce inhibují. Exprese genů APP II. typu je těmito dvěma cytokiny v iniciální fázi zánětlivé reakce inhibována, proto mají APP II. typu pozvolnější dynamiku než APP I. typu a odráží lokální poměry prozánětlivých cytokinů v jaterní tkáni. Zejména u chronických zánětů, některých viróz a hematologických malignit, kde je balance mezi IL-6 a IL-1 vychýlena ve prospěch IL-6 (14).

### **2.7.2.3 Regulace hepcidinu železem**

Z klinických situací je známo, že u pacientů, u kterých byla anémie korigována opakovanými transfuzemi erytrocytární masy nebo plné krve a kteří byli takto zatíženi železem, nastalo výrazné zvýšení plazmatického i močového hepcidinu.

### **2.7.2.4 Zánětlivá regulace hepcidinu, feritinu a transferinu**

U zánětlivých pacientů, stejně tak u pacientů s chorobami spojenými s nedostatkem nebo nadbytkem železa, korelují močové koncentrace hepcidinu s plazmatickým feritinem. Ačkoli oba proteiny jsou regulovány zásobami železa a zánětlivými faktory, ukazuje se, že mechanismus je odlišný. Endotoxiny (LPS), IL-1 a TNF $\alpha$  mírně zvyšují syntézu feritinu v hepatocytech, zatímco IL-6 nemá na feritin žádný vliv. IL-1 stimulační efekt endotoxinu inhibuje. Na rozdíl od hepcidinu je tedy zánětlivý vzestup feritinu závislý na IL-1 a nikoli na IL-6.

V tomto směru je hepcidin zrcadlovým obrazem transferrinu. Transferrin se rovněž tvoří v játrech, ale zánětlivými faktory i zátěží železem je inhibován. Transferin vystupuje jako negativní APP a v klinických i modelových zánětlivých stavech jeho produkce klesá. Hlavním stimulačním podnětem pro tvorbu transferrinu je nedostatek železa.

### 2.7.2.5 Funkce hepcidinu

Hepcidin má v organismu charakter hormonu, ačkoliv ještě nebyl identifikován jeho receptor. Cílovou strukturou hepcidinu je pravděpodobně molekula feroportinu. Navázáním hepcidinu na feroportin dochází k internalizaci feroportinu do buňky a jeho následné degradaci. Tím se sníží export železa z buňky. Tento mechanismus vysvětluje regulaci absorpce železa, protože enterocyty plní svou funkci pouze asi 2 dny před tím, než se odloupnou ze střevní sliznice. Jsou-li zásoby železa v organismu normální nebo vysoké, dojde k produkci hepcidinu, který tak způsobí internalizaci feroportinu a zabrání vstřebávání železa do organismu. Je-li v organismu málo železa, dojde k supresi produkce hepcidinu, feroportin se opět objeví na bazolaterální membráně enterocyty a železo tak může být transportováno z cytoplazmy enterocyty do plazmy, kde se váže na transferin. Podobně lze vysvětlit i regulaci recyklace železa v makrofágu a nálezu makrofágů obsahující železo během zánětu, kdy dochází k nadprodukcí hepcidinu. Za vysokých koncentrací hepcidinu se hepcidin váže na feroportin, ten je internalizován a export železa z makrofágu se tak sníží. Zvýšená hladina hepcidinu také brzdí syntézu proteinů Dcytb a DMT-1 v enterocytech. Celkově zvýšená hladina hepcidinu v organismu znamená snížený příjem železa z potravy v enterocytech a jeho export z enterocytů a makrofágů. Tím se k erytroblastům nedostane jeho potřebné množství pro erytropoézu. Výsledkem je tedy snížení erytropoézy, anémie, ale také ukrytí železa před bakteriemi, které ho potřebují ke svému růstu (13, 14).

Hepcidin tak představuje spojovací článek mezi zánětem, jím indukovanou anémií a regulací metabolismu železa.

## 2.8 Příklady studií potvrzující úzký vztah metabolismu železa a inzulinové rezistence<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Existují onemocnění, při nichž přetížení železem nevede ke vzniku inzulinové rezistence ani rozvoji aterosklerózy (Franco et al.). V našich podmínkách jde nejčastěji o familiární hemochromatózu (FHCH). Jedná se o vrozený defekt HH, HJV, HAMP, TRF-2, feroportin-1 genu. Konečným důsledkem většiny těchto poruch je defektní stimulace tvorby hepcidinu, jenž představuje klíčový peptid ovlivňující metabolismus železa. Dochází tak k nekontrolovanému výdeji železa do cirkulace a k jeho nadbytečnému odsunu do tkání (hepatocytu, monocyto-makrofágového systému) na jedné straně a jeho nedostatku v buňkách a střevní sliznici na straně druhé, což vede druhotně ke

Některé epidemiologické studie z posledních let potvrzují korelaci mezi hladinou sérového feritinu a diastolickým krevním tlakem. Dále statisticky významnou roli hraje kvocient HDL2/HDL3 a vztah feritinu k inzulínové senzitivitě. Z výsledků této studie lze usoudit, že feritin by mohl být markerem inzulínové rezistence a nezávislou determinantou nedostatečné metabolické kontroly u diabetických pacientů (26).

Další studie uvádí, že zvýšené zásoby železa jsou pozitivně asociovány se zvýšenou prevalencí metabolického syndromu a inzulínovou rezistencí. Do této studie bylo zapojeno 6044 dospělých Američanů starších 20 let. Ve studii se pracovalo s následujícími parametry: krevním tlakem, HDL cholesterolem, sérovými TAG, glykemií a abdominální obezitou ve vztahu k sérovému feritinu (27).

V souvislosti s abdominální obezitou jakožto nejvýznamnějším faktorem metabolického syndromu byla prováděna studie, která měla demonstrovat, že hladina sérového feritinu je pozitivně asociována s množstvím viscerálního tuku a se subkutánní tukovou masou. Vyšetřování množství tukové tkáně v oblasti břicha bylo prováděno abdominální CT a současně se zjišťoval i stupeň steatosy jater. Závěr byl takový, že sérový feritin signifikantně koreloval s množstvím tuku v játrech, s viscerální a také se subkutánní tukovou masou a opět se potvrdilo, že sérový feritin je užitečným indikátorem celkového tuku v těle a stupně IR (28).

U 1200 probandů se zkoumal vztah mezi sérovým feritinem, BMI, HDL cholesterolem, tlakem krve a HbA1c. U jedinců s BMI vyšším  $25 \text{ kg/m}^2$ , s cholesterolem vyšším 200 mg/dl a systolickým tlakem krve vyšším než 160 mm Hg, u žen s DM2T a mužů s diastolickým tlakem nad 95 mmHg byl zjištěn signifikantní nárůst sérového feritinu (29).

Jiná studie zjišťovala vztah mezi sérovým feritinem (jakožto ukazatelem zásob železa v organismu), obezitou a metabolickým syndromem. Bylo prokázáno, že sérový feritin signifikantně vzrostl u obézních žen s MS v porovnání s obézními ženami bez MS. Diabetičtí pacienti měly vyšší sérový feritin než nediabetičtí pacienti. Nediabetici s MS též ukazyvaly vyšší sérový feritin než nediabetici bez

---

stimulaci resorpce železa z trávicího traktu (34). Avšak pod pojmem FHCH se skrývá řada dalších defektů, o nichž zde není možno podrobně pojednat.

MS. Opět se tak potvrzuje, že metabolický syndrom a DM2T jsou hlavními příspivateli zvýšeného sérového feritinu (31).

Studie prováděná na 2. interní klinice 3. LFUK, která byla uveřejněna v roce 2009 pojednává o vztahu mezi zvýšenými zásobami železa v těle, oxidativním stresem a inzulínovou rezistencí u 151 dobrovolníků mužů mezi 35-60 lety. Přináší nám zjištění, že sérový feritin pozitivně koreluje s obvodem pasu, BMI, porušenou inzulínovou senzitivitou, plazmatickou hladinou TAG a inverzně s HDL cholesterolem. Byla též pozorována pozitivní korelace mezi feritinem, oxidovanými LDL partikulami a naměřenými zánětlivými markery (CRP, fibrinogen, IL-6, TNF $\alpha$ ). Výsledky studie tak přináší další důkazy o vztahu mezi sérovým feritinem a oxidativní modifikací lipidů a proteinů. Vyšší zásoby železa tak můžou přispívat ke zhoršení citlivosti na inzulín díky oxidativnímu stresu (32).

## **2.9 Prevence zvýšení zásob železa jakožto rizikového faktoru IR a MS**

Již v osmdesátých letech 20. století byly prováděny studie zabývající se souvislostmi mezi přetížením organismu železem a vzrůstem zásobních forem železa ve vztahu k inzulínové rezistenci a metabolickému syndromu. Zdá se, že konzumací stravy bohaté zejména na hemové železo (červené maso typu jehněčí a prejt, ale i jiné masné výrobky), které se vstřebává z tenkého střeva několikanásobně lépe než nehemové železo (obsahující železité soli v rostlinné potravě) dochází k vzestupu koncentrací zásobních forem železa v plazmě (feritin), které jsou v pozitivní korelaci se vznikem IR. Zatímco vstřebávání nehemového železa je při vyšších koncentracích blokováno, vstřebávání hemového železa pokračuje. Vylučování železa je snad (podle některých autorů) podporováno fyzickou aktivitou, přesné mechanismy tohoto procesu jsou však stále předmětem výzkumů.

Jedním z možných patofyziologických mechanismů, kterým železo přispívá ke vzniku inzulínové rezistence a metabolického syndromu jsou reakce železem katalyzované za vzniku reaktivních forem kyslíku (Fentonova reakce) a následně oxidačního stresu. Ten způsobuje blokádu inzulínové signální transdukce. Oxidační stres vede k indukci serinové fosforylace inzulínového receptoru. Tímto způso-

bem je zabráněno normální tyrozinové fosforylaci inzulínového receptoru a interferuje tak s inzulínovou signální transdukcí. Dochází totiž k indukci proteinu SOCS-3 (supresor signálů cytokinů), který aktivuje proteosomální degradaci IRS-1. V nepřítomnosti IRS-1 nemůže dojít k aktivaci PKB, která za normálních okolností způsobuje translokaci transportéru glukózy reagujícího na inzulín (GLUT-4) do plazmatické membrány (35). Pro úplnost poznamenávám, že vznikem vysoce reaktivního hydroxylového radikálu dochází k oxidaci lipoproteinů. Při oxidativním stresu se uvolňuje železo z vazeb na makromolekuly (ferritin, transferin, hemoglobin) a dále zvyšuje oxidační stres urychlováním prooxidačních dějů. Oxidované lipoproteiny jsou toxické pro endotelie, které pak produkují řadu chemotaktických faktorů atrahující monocyty, jež následně tyto partikule pohlcují a mění se v pěnové buňky – základ budoucího ateromového plátu (33).

Z výše uvedených poznámek vyplývá, že nejúčinnějším preventivním opatřením je omezit konzumaci potravin bohatých na železo, zejména pak hemového (konzumace červeného masa), jehož resorpce probíhá i po zabrzdění vstřebávání železa nehemového, v kombinaci s aerobní fyzickou zátěží, která pravděpodobně podporuje vylučování nadbytečného železa a především pak zlepšuje inzulínovou senzitivitu. Pro úplnost uvádím tabulku s přibližným obsahem železa v jednotlivých potravinách (tab. 6).

Potravina	obsah železa (mg/100g)
vepřová játra	17,0
pšeničné klíčky	16,0
sezamové semínko	10,0
čočka	8,0
hovězí játra	6,9
ovesné vločky	5,8
špenát	3,4
rýže neloupaná	3,2
žitný chléb	2,3
vejce	1,8
rýže loupaná	0,9
mléko	0,06

*Tab. 6 Obsah železa v některých potravinách v mg/100g*



## **Závěr**

Jisté je, že inzulínovou rezistenci můžeme ovlivnit již v prediabetickém stadiu. Toto ovlivnění může být primární – přímé, ale i sekundární, čili jakoukoli léčbou, která vede ke zlepšení kompenzace diabetu, ale i léčebnými postupy, které vedou ke snížení hladin volných mastných kyselin apod. Nejpodstatnější pro prevenci i léčebné ovlivnění inzulínové rezistence je časná detekce potencionálních nemocných s metabolickým syndromem. V ní se opíráme o anamnestické nálezy (DM, hypertenze v rodinné anamnéze), somatické znaky (androidní obezita, obvod pasu) a laboratorní nálezy (dyslipidémie, hyperinzulinémie). Budoucnost časné detekce IR jistě patří molekulární genetice.

Přímé ovlivnění inzulínové rezistence lze dosáhnout pomocí fyzické aktivity a dietních opatření, spočívajících v racionální výživě. Také snížení hmotnosti u nemocných s nadváhou a obezitou má tento účinek, ať už se realizuje uvedenými cestami (úprava životního stylu – fyzická aktivita a redukční dieta) nebo i za pomoci antiobezitik. Zdá se však, že fyzická aktivita je jedním z nejúčinnějších a nejkompexnějších preventivních opatření vedoucích k ovlivnění několika rizikových faktorů najednou. V průběhu pohybové aktivity dochází k metabolické adaptaci, která se projeví především snížením IR (zvýšení senzitivity k inzulínu v kosterním svalu), snížením inzulinémie a dále pak prostřednictvím těchto změn i v lipidovém spektru a kontroly glykémie. Výsledky studií (Lee et al) ukazují, že z hlediska KVO je lepší být fyzicky zdatným („fit – fat“), než štíhlým s malou fyzickou zdatností. Vedle těchto opatření přichází do úvahy i farmakoterapie IR. Zde jsou k dispozici metformin, thiazolidindiony, ale také léky ovlivňující endokanabinoidní systém, tedy rimonaband, popřípadě jejich kombinace. Metformin a thiazolidindiony jsou v praxi používány v terapii DM2T, rimonaband je ověřen v léčbě nemocných se syndromem IR bez i s DM.

Ve vztahu metabolismu železa a inzulínové rezistence bylo zjištěno, že zvýšené zásoby železa v organizmu mohou přispívat ke zhoršení citlivosti na inzulín díky oxidačnímu stresu (ovlivnění postreceptorové transdukce signálu, vztah sérového feritinu a oxidativní modifikace lipidů a proteinů). Jediná fyziologická cesta, kterou organizmus ztrácí železo, jsou ztráty odlučujícím se intestinálním epitelem

(1mg/den). Pro tyto omezené schopnosti železo vyloučit z organismu musí být přísně regulován jeho příjem, tzn. regulace na úrovni absorpce. Hlavním zdrojem železa pro člověka je železo hemové, zejména pro několikanásobně lepší vstřebávání ve srovnání s železem nehemovým a také pro pokračující střevní absorpci i po nasycení transportních mechanismů pro železo nehemové. Jelikož je nejvýznamnějším zdrojem hemového železa červené maso (zejména maso typu jelito a prejt), ale i jiné mastné výrobky, je hlavní preventivní opatření, jehož úkolem je omezit přísun hemového železa do organismu, nasnadě a sice omezit konzumaci masa a mastných výrobků. Vliv tělesné aktivity na vylučování železa je předmětem výzkumu.

## ***Souhrn***

Diplomová práce na téma: „Metabolismus železa a inzulínová rezistence“ podává současný souhrnný pohled na problematiku metabolického syndromu a inzulínové rezistence jako hlavní komponentu syndromu X. Jsou zmíněna klasifikační kritéria MS včetně nejnovějších z roku 2005 podle IDF (International Diabetes Federation). Práce rozebírá mechanismus působení inzulínu na buněčné úrovni s důrazem na „locus minoris resistentiae“ v signalizační kaskádě postreceptorového působení inzulínu ve vztahu ke vzniku inzulínové rezistence. Dále je věnována pozornost jedné z nejkompexnějších metod prevence inzulínové rezistence - fyzické aktivitě se zmínkou o molekulárních mechanismech ovlivnění IR vlivem cvičení. Relativně podrobně je probírána problematika metabolismu železa. Zvláštní pozornost je věnována zejména vstřebávání železa a regulaci jeho metabolismu, kde se velmi výrazně uplatňuje poměrně nedávno objevený peptid hepcidin. Závěr tvoří preventivní doporučení vzhledem k nepříznivému vlivu nadměrných zásob železa v organismu stran inzulínové senzitivity. Uváděny jsou též závěry některých studií zkoumajících vztah metabolického syndromu a jeho hlavních komponent včetně inzulínové rezistence s ohledem na množství železa uskladněného a kolujícího v těle.

## *Summary*

Thesis topic "The metabolism of iron and insulin resistance" gives an overview of the current problem of the metabolic syndrome and insulin resistance as a major component of the syndrome X. There is mentioned classification criteria for the MS, including the most recent in 2005 by IDF (International Diabetes Federation). The paper examines the mechanism of action of insulin at the cellular level, with an emphasis on „locus minorit resistentiae“ in postreceptor signaling cascade of insulin in relation to the emergence of insulin resistance. Conclusion The first chapter is devoted to one of the most complex methods of prevention of insulin resistance - physical activity, the expression of molecular mechanisms affecting the IR due to exercise. The second chapter we give to the problems of iron metabolism. Particular attention is paid to the absorption of iron and regulate its metabolism, which is very much applied fairly recently discovered peptide hepcidin. Conclusion Chapter preventive recommendations are due to adverse effects of excessive stocks of iron in the body in terms of insulin sensitivity. There is mentioned also the findings of several studies exploring the relationship of metabolic syndrome and its major components, including insulin resistance with regard to the amount of iron stored and circulating in the body.

## Seznam použité literatury

1. ŠIMEK, M. Nové poznatky o metabolismu železa. *Vnitřní lékařství*, 2005, roč. 51, č. 3, s. 345-353
2. NOVOTNÝ, J. Poruchy metabolismu železa 1. Regulace homeostázy železa. *Vnitřní lékařství*, 2005, roč. 51, č. 6, s. 681-689
3. NOVOTNÝ, J. Poruchy metabolismu železa 2. *Vnitřní lékařství*, 2005, roč. 51, č. 9, s. 995-1005
4. ĎUROVCOVÁ, V. et al. Patogeneze inzulinové rezistence u vybraných endokrinopatií. *Vnitřní lékařství*, 2008, roč. 54, č. 4, s. 368-369
5. SOUČEK, M. Metabolický syndrom. *Vnitřní lékařství*, 2009, roč. 55, č. 7 a 8, s. 550-553
6. ANĎEL, M. et al. Chronický mírný zánět spojuje obezitu, metabolický syndrom, aterosklerózu a diabetes. *Vnitřní lékařství*, 2009, roč. 55, č. 7 a 8, s. 660-661
7. SVAČINOVÁ, H. Pohybová léčba u pacientů s metabolickým syndromem. *Vnitřní lékařství*, 2007, roč. 53, č. 5, s. 541
8. SOUČEK, M. Metabolický syndrom. *Vnitřní lékařství*, 2005, roč. 51, č. 3, s. 63-64
9. HOUSOVÁ, J. Adiponektin – nový adipocytární hormon ve vztahu k obezitě a inzulinové rezistenci. *Vnitřní lékařství*, 2005, roč. 51, č. 2, s. 221-225
10. SOUČEK, M. Úvod do problematiky metabolického syndromu. *Vnitřní lékařství*, 2005, roč. 51, č. 1, s. 48-51
11. GRUNDY, S. M. Inflammation, Hypertenzion, and the Metabolic Syndrome. *JAMA – české a slovenské vydání*, 2004, roč. 12, č. 5, s. 370-371
12. HAMPTON, T. Scientists Find Clues to Glucose Intolerance. *JAMA*, 2008, roč. 16, č. 4, s. 176-177
13. SEDLÁČKOVÁ, T. et al. Metabolismus železa a jeho regulace. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2009, roč. 17, č. 3, s. 17-23
14. MARUNA, P. et al. Hpcidin – nový peptid zánětlivé odpovědi a metabolismu železa. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2004, roč. 12, č. 2, s. 55-59
15. ĎUROVCOVÁ, V. et al. Mitochondrie a inzulinová rezistence. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 2008, roč. 11, č. 2, s. 74-78
16. WOHL, P. et al. Inzulínová rezistence u diabetika – metabolická inflexibilita. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 2005, roč. 8, č. 4, s. 174-1179
17. ANDERLOVÁ, K. et al. Tuková tkáň a inzulinová rezistence. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 2005, roč. 8, č. 2, s. 87-96
18. ANDERLOVÁ, K. et al. PPAR $\alpha$  a inzulinová rezistence. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 2006, roč. 9, č. 1, s. 15-20

19. ŽOUREK, M. et al. Přehled metabolismu železa s ohledem na klinickou praxi. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 2007, roč. 10, č. 2, s. 100-105
20. DOLEŽALOVÁ, R. et al. Metabolický syndrom a fyzická aktivita. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa*, 2006, roč. 9, č. 2, s. 69-70
21. ČEŠKA, R. *Léčba hyperlipidemií*. Praha: Jessenius-Maxdorf, 1999. 20-21 s. ISBN 80-85800-95-0
22. STÁRKA, L. et al. *Základy klinické endokrinologie*. Praha: Jessenius-Maxdorf, 2005. 269-278 s. ISBN 80-7345-066-6
23. HALUZÍK, M. et al. *Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR*. Praha: Grada-Avicenum, 2005. 11 s. ISBN 80-247-0824-8
24. STÁRKA, L. et al. *Pokroky v endokrinologii*. Praha: Jessenius-Maxdorf, 2007. 641-647s. ISBN 978-80-7345-129-5
25. KREZA, A. et al. *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Bratislava: Academic Electronic Press, s.r.o., 2004. 605-613 s. ISBN 80-88880-58-0
26. FERNANDÉZ-REAL, JM. et al. Serum ferritin as a komponent of the insulin resistance syndrome [online]. PubMed [cit. 1998-21-2]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
27. JEHN, M. et al. Serum ferritin and risk of the metabolit syndrome in U. S. adults [online]. PubMed [cit. 2004-27-9]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
28. IWASAKI, T. et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area [online]. PubMed [cit. 2005-28-9]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
29. WREDE, CE. Et al. Association between serum ferritin and the insuline resistance syndrome in a representative population [online]. PubMed [cit. 2006-Feb.]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
30. PSYROGIANNIS, A. et al. Relative iron overload in offspring of patient with type 2 diabetes mellitus – a new komponent in the conundrum of insulin resistance syndrome? [online]. PubMed [cit. 2003-Jul-Sep]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
31. LECUBE, A. et al. Factors accounting for high ferritin levels in obesity [online]. PubMed [cit. 2008-Nov]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
32. SYROVATKA, P. et al. Relationship between increased body iron stores, oxidative stress and insulin resistance in healthy men [online]. PubMed [cit. 2009-27-5]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
33. ANDĚL, M., KRAML, P. Ateroskleróza [online]. *Vesmír* [cit. 2006 – únor]. Dostupné z: [http://www.vesmir.cz/clanek/ateroskleroz-a-\(2\)](http://www.vesmir.cz/clanek/ateroskleroz-a-(2)).
34. ČERMÁK, J. Přetížení železem – novinky v patogenezi a léčbě. *Vnitřní lékařství*, 2009, roč.55, č. 1, s.60

35. DANDONA, P.et al. Metabolický syndrom – souhrnný pohled založený na interakci mezi obezitou, diabetem a zánětlivými procesy. *Circulation – české a slovenské vydání*, 2005, roč. 4, č. 2, s. 59-61