

Oksidacijski stres u šećernoj bolesti

Petlevski, Roberta; Kutnjak, Vladimira

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2015, 71, 303 - 308**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:262844>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Oksidacijski stres u šećernoj bolesti

ROBERTA PETLEVSKI, VLADIMIRA KUTNJAK

Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Oksidacijski stres definira se kao pomak ravnoteže u staničnim oksidacijsko-redukcijskim reakcijama u smjeru oksidacije. U metaboličkim procesima u stanicama krvi, ali i u drugim stanicama tijela, stvara se nekoliko jakih oksidansa, kao što su: superoksidni radikal ($O_2^{\cdot-}$), vodikov peroksid (H_2O_2), peroksidni radikal (ROO^{\cdot}) i hidrokسيلni radikal ($^{\cdot}OH$). Njih jednim imenom zovemo reaktivni kisikovi spojevi (engl. *reactive oxygen species*, ROS) i jedna su vrsta slobodnih radikala (1). Osim njih postoje još i reaktivni dušikovi spojevi (engl. *reactive nitrogen species*, RNS) u koje ubrajamo dušikov (II)-oksid, dušikov (IV)-oksid te spojeve i molekule kao peroksintrit i nitrozilni kation. Slobodni radikali su atomi ili skupine atoma koji imaju jedan nespareni elektron. Taj nespareni elektron je slobodna valencija, zbog čega slobodni radikali imaju vrlo veliku kemijsku reaktivnost s niskom specifičnošću za reaktante. Hidrokسيلni radikal, ($^{\cdot}OH$), najreaktivniji je radikal (2). U stanju oksidacijskog stresa dolazi do neravnoteže između stvaranja slobodnih radikala i mogućnosti pojedine stanice da ih razgradi, a to rezultira promjenama koje dovode do oštećenja stanica. U zdravom organizmu ROS nastaju neprekidno, kao posljedica brojnih ne-enzimatskih biokemijskih reakcija (mitohondrijski respiracijski lanac, autooksidacija malih molekula, homolitičko cijepanje i druge) te enzimatskih biokemijskih reakcija (reakcije ksantin-oksidazom, monoaminooksidazom, peroksisomalnim oksidazama i druge). U zdravom organizmu postoji ravnoteža između djelovanja ROS koji potiču oksidaciju i antioksidacijske obrane (3). Ravnoteža se može poremetiti zbog povećanog stvaranja oksidansa i/ili zbog smanjenog učinka antioksidansa i tada nastaje oksidacijski stres.

Razlika između fiziološkog i patološkog oksidacijskog stresa

Oksidacijski stres može nastati na razini stanice, tkiva ili cijelog organizma. Iako je najčešće patološka pojava, oksidacijski stres može biti i fiziološka pojava. Fiziološki se oksidacijski stres javlja primjerice tijekom svrsishodnih imunoloških reakcija, a patološki tijekom šoka, sepse, imunoloških i drugih poremećaja. Razliku između fiziološkog i patološkog oksidacijskog stresa čine njegove posljedice za makromolekule

(nukleinske kiseline, bjelančevine, ugljikohidrate, masti), odnosno pojedine stanice, ali i organizam u cjelini. Smatra se da ROS sudjeluju u nastanku brojnih klinički važnih patoloških stanja, kao što su: bolesti srca i krvnih žila (ateroskleroza, hipertenzija), bolesti središnjeg živčanog sustava (Parkinsonova bolest), bolesti pluća (emfizem, utjecaj pušenja, bronhopulmonalna displazija), bolesti probavnog sustava (pankreatitis), šećerne bolesti, bolesti bubrega (nefrotoksičnost metalnih iona) (4).

Antioksidansi

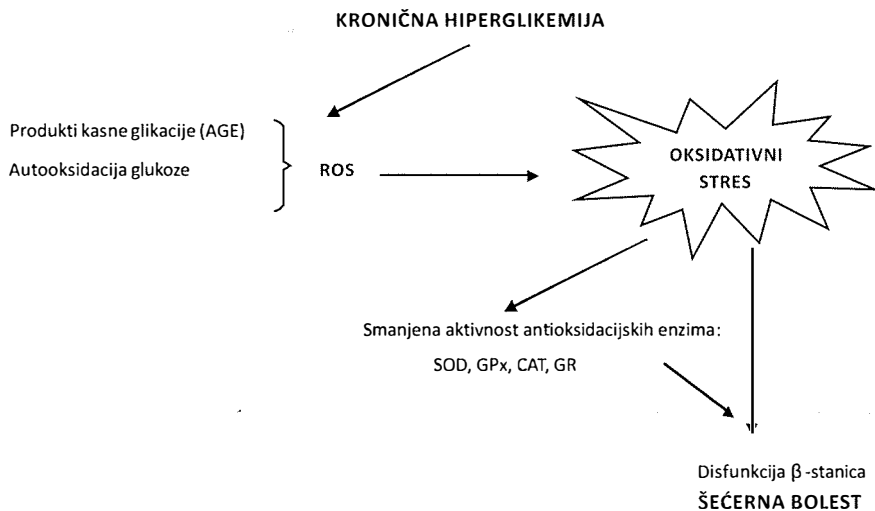
Radi obrane razarajućeg djelovanja reaktivnih spojeva, stanice su opremljene značajnim brojem antioksidacijskih enzima, kao i malih molekula s antioksidacijskim svojstvima. To su primjerice enzimi: superoksid dismutaza (engl. *superoxide dismutase*, SOD), katalaza (engl. *catalase*, CAT), glutation-peroksidaza (engl. *glutathione peroxidase*, GPx), hidrofilne molekule: askorbat, urat, glutation, lipofilne molekule (tokoferoli, flavonoidi, karotenoidi) zatim enzimi uključeni u redukciju oksidiranih oblika malih molekula antioksidansa [glutation-reduktaza (engl. *glutathione reductase*, GR), dehidroaskorbat-reduktaza] i drugi (5).

● Oksidacijski stres u šećernoj bolesti

Hiperglikemija u šećernoj bolesti je primarni uzrok oksidacijskom stresu i lipidnoj peroksidaciji koji kasnije dovode do komplikacija. Komplikacije šećerne bolesti usko su povezane s neravnotežom između pro-oksidacijskog i anti-oksidacijskog staničnog oštećenja te promjenom redoks potencijala. U šećernoj bolesti, stanje oksidacijskog stresa je izazvano glikacijom proteina, auto-oksidacijom glukoze te promjenama u staničnom redoks statusu preko nekoliko različitih mehanizama: hiperglikemija 1. mijenja regulaciju proteinskih tirozin kinaza, 2. mijenja regulaciju protein kinaze C, 3. dovodi do nakupljanja sorbitola, te 4. povisuje omjer NADH/NAD⁺ i smanjuje omjer NADPH/NADP⁺ preko hiperaktivnosti sorbitol (poliolnog) puta (6). Posljedica svega toga je neravnoteža citosolnog redoks statusa, a to stanje se još naziva i pseudohipoksija, zbog povišenog omjera NADH/NAD⁺ koji prikriva hipoksiju tkiva. Komplikacije šećerne bolesti dijele se na akutne koje nastaju brzo, dramatičnog su tijeka i zahtijevaju hitnu intervenciju i kronične koje nastaju polagano, godinama su bez simptoma, ali trajno oštećuju i uništavaju pojedine organe. Kronične ili kasne komplikacije šećerne bolesti nastaju kao posljedica slabe metaboličke kontrole bolesti, tj. dugotrajne hiperglikemije. Dijelimo ih na mikroangiopatije, u koje spadaju retinopatije, nefropatije, neuropatije te na makroangiopatije, u koje spadaju moždani udar, ishemijske bolesti srca i periferne vaskularne bolesti. Npr., kod retinopatije osobe sa šećernom bolesti gube vid radi vidljivih vaskularnih i drugih promjena u retini oka. Jedan od razloga za to je nakupljanje sorbitola koji nastaje iz glukoze djelovanjem enzima aldoza reduktaze. Do nakupljanja sorbitola u retini oka dolazi zbog toga, što za ulaz glukoze u stanice retine nije potreban inzulin. Dakle, ako je povećana koncentracija glukoze u krvi biti će povećana i koncentracija glukoze u retini te će tako nastati i više sorbitola, koji je teško topiv i dovodi do katarakte. (7).

Incidencija dijabetičnih komplikacija izravno je ovisna o kontroli glikemije. Biokemijske analize koje se provode radi ranog otkrivanja dijabetičnih komplikacija su: analiza proteinurije test trakama, analiza mikroalbuminurije (za otkrivanje nefropatije), kontrola vida, glikirani hemoglobin, kreatinin, kreatinin klirens, lipidni profil (ukupni kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceridi).

U patogenezi kasnih mikrovaskularnih dijabetičnih komplikacija značajna je uloga slobodnih radikala. Mehanizmi kojima hiperglikemija povećava formiranje slobodnih radikala te dovodi do oksidativnog stresa prikazani su na slici 1.



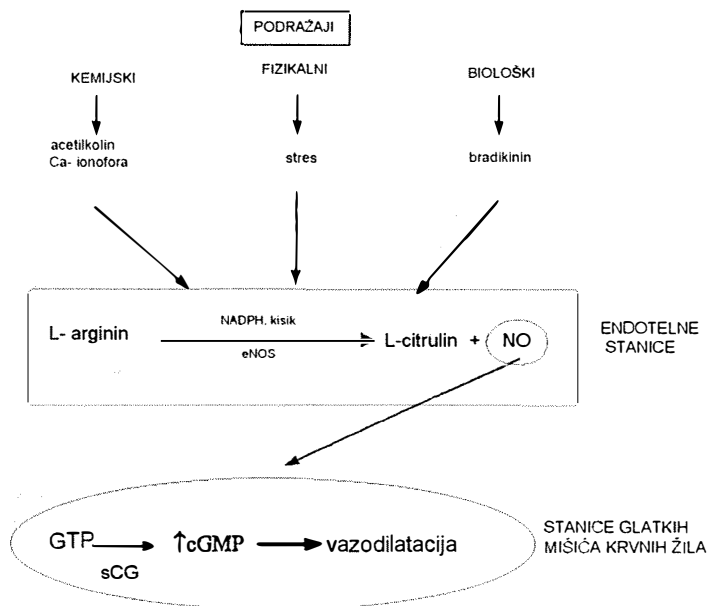
Slika 1. Shematski prikaz mehanizma nastanka oksidacijskog stresa u šećernoj bolesti

I. Reaktivni kisikovi spojevi, tj. slobodni radikali, mogu mijenjati endotelnu funkciju:

- izravno – aktivacijom transkripcijskih faktora koji dovode do vezanja adhezijskih molekula na trombocite i leukocite te smanjenjem biodostupnosti dušik monoksida
- posredno – povećanjem uznapredovalih krajnjih produkata glikacije (engl. *advanced glycation end-products*, AGE).

Aktivacija endotelnih stanica pod utjecajem različitih podražaja potiče endotelnu NO-sintazu (engl. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) da prevodi aminokiselinu L-arginin u dušikov monoksid (NO) i L-citrulin. NO pokreće kaskadu reakcija tako da povisuje koncentraciju cGMP, što za posljedicu ima vazodilataciju (slika 2.).

II. Drugi je način neenzimska glikacija proteina odnosno kao posljedica toga nastanak tzv. kasnih produkata neenzimske glikacije (AGE). Neenzimska glikacija je reakcija između bioloških amina (amino grupa proteina, nukleinskih kiselina) i



Slika 2. Aktivacija endotelne stanice (modificirano prema: Bayraktutan U. Free radicals, diabetes and endothelial dysfunction (review). Diabetes, Obesity and Metabolism. 2002; 4:224–238.)

karbonilne skupine reducirajućih šećera (glukoza, fruktoza, galaktoza, manoza, riboza) (Maillardova reakcija). Ovisna je o koncentraciji glukoze te glukoza ostaje ireverzibilno vezana na proteinu do njegove razgradnje. Kao produkt Maillardove reakcije nastaju nestabilne Schiffove baze koje prelaze u tzv. Amadori produkte. Nastanak Amadori produkata je ireverzibilan proces. Amadori produkti su mnogo reaktivniji od glukoze tako da se pregrađuju u reaktivne produkte poznate pod nazivom AGE produkti (4). Formiranje AGE produkata mijenja terciarnu strukturu bjelancevina, što izravno mijenja njihovu normalnu funkciju. Nastanak AGE produkata se događa tijekom duljeg vremena polagano, te stoga pogađa dugoživuće proteine (kolagen, mijelin, tubulin), dovodi do njihovog umrežavanja, a posljedica je ukrućivanje stijenki krvnih žila, stvaranje ugrušaka i ishemija (8). Mnoga su istraživanja pokazala citotoksični potencijal AGE produkata, da oni direktno oštećuju funkciju β stanica Langerhansovih otočića dovodeći ih u apoptozu aktivacijom enzima kaspaze. AGE produkti također smanjuju proizvodnju ATP-a koji je neophodan za sekreciju inzulina iz Langerhansovih otočića (13).

III. Glukoza se osim izravnog vezanja na amino grupe proteina (AGE) može i autooksidirati uz nastanak reaktivnih intermedijera koji se tada vežu na proteine (9). To je drugi mehanizam kojim hiperglikemija povećava formiranje slobodnih radikala odnosno oksidativni stres (slika 1). Proces autooksidacije glukoze označava sposobnost enolizacije molekule glukoze (proces u kojem se vodikov atom, koji je vezan za α -C atom kreće prema karbonilnom kisiku), pri čemu se reducira molekularni kisik.

Pri tome nastaju superoksidni anion, hidroksilni radikal i vodikov peroksid. Kod prekomjernog stvaranja tih radikala dolazi do neravnoteže između njihovog stvaranja i uklanjanja antioksidativnim mehanizmima (jer glikacija enzima antioksidativnog sustava kao što su superoksid dizmutaza, katalaza, glutation peroksidaza može inhibirati njihovu enzimsku aktivnost) što rezultira nastankom oksidativnog stresa. Autooksidacija glukoze događa se neovisno o vezanju glukoze na proteine (10). Makrovaskularne komplikacije manje su pravilno povezane s koncentracijom glukoze u odnosu na mikrovaskularne. Razvoju makrovaskularnih komplikacija više pridonose pušenje, visoki krvni tlak i sadržaj kolesterola.

Jedna od posljedica oksidacijskog stresa je i lipidna peroksidacija. Lipoproteinske sastavnice membrana podliježu lipidnoj peroksidaciji pri čemu nastaje niz produkata koji uključuju aldehide poput malondialdehida (MDA) koji je visokotoksičan konačni produkt lipidne peroksidacije (11) ili 4-hidroksinonenala (HNE), konjugirane diene i dr. Altomare i suradnici su (12) uspoređivali koncentracije MDA u skupinama osoba sa šećernom bolesti sa slabo kontroliranom glikemijom, dobro kontroliranom glikemijom i usporedili rezultate sa zdravim, normoglikemičnim osobama. Njihovi rezultati pokazuju znatan porast koncentracije lipidnih peroksida u plazmi pacijenata sa slabo kontroliranom glikemijom u usporedbi s druge dvije skupine ispitanika. Strogo nadziran način prehrane kod osoba sa šećernom bolesti dovodi do sniženja koncentracije MDA, a važna je i primjena lijekova koji snižuju postprandijalnu hiperglikemiju u smanjivanju komplikacija uzrokovanih oksidacijskim stresom.

ZAKLJUČAK

Oksidacijski stres i oksidacijsko oštećenje tkiva uobičajene su posljedice kroničnih bolesti kao što je primjerice šećerna bolest. Postoji mnogo dokaza da je hiperglikemija povezana s nastankom reaktivnih kisikovih radikala koji dovode do pojačanog oksidacijskog stresa u raznim tkivima, a također je odgovorna i za smanjeni antioksidacijski odgovor stanice. To potiče na razmišljanje da bi antioksidacijska terapija mogla biti interesantna za bolesnike sa šećernom bolesti te su stoga potrebna daljnja istraživanja na tom području, s namjerom odgađanja razvoja dijabetičkih komplikacija.

Oxidative stress in diabetes mellitus

by R. Petlevski, V. Kutnjak

Abstract

Oxidative stress plays a pivotal role in cellular injury from hyperglycemia. High glucose level can stimulate free radical production. Increasing evidence in both experimental and clinical studies suggests that oxidative stress plays a major role in the

pathogenesis of both types of diabetes mellitus. Free radicals are formed disproportionately in diabetes by glucose oxidation, nonenzymatic glycation of proteins, and the subsequent oxidative degradation of glycated proteins. Abnormally high levels of free radicals and the simultaneous decline of antioxidant defense mechanisms can lead to damage of cellular organelles, and enzymes, increased lipid peroxidation, and development of insulin resistance.

Literatura – References

1. Bayraktutan U. Free radicals, diabetes and endothelial dysfunction (review). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2002; 4:224–238.
2. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of Oxidative Stress during Diabetes mellitus. *J Biomarkers*. 2013; 1:1–8.
3. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, Oxidative Stress and Antioxidants: A Review. *J Biochem Molecular Toxicol*. 2003; 17:24–38.
4. Vlassara H. Recent progress on the biology and clinical significance of advanced glycosylation end products. *J. Lab Clin Med*. 1994; 14:19–30.
5. Čepelak I, Dodig S. Glutation i oksidacijski stres. *Biochemia Medica*. 2003; 3–4:93–100.
6. Petlevski R, Juretić D, Hadžija M, Slijepčević M, Lukač-Bajalo J. Koncentracija malondialdehida u NOD miševa tretiranih akarbozom. *Biochemia Medica*. 2006; 16(1):43–9.
7. Williamson JR, Chang K., Frangos M. *et al.* Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*. 1993; 42:801–813.
8. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM *et al.* AGEs on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1994; 91:7742–7746.
9. Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*. 1987; 245(1):243–50.
10. Chetyrkin S, Mathis M, Pedchenko V, Sanchez OA, Hayes McDonald W, Hachey D, Madu H, Stec D, Hudson B and Voziyani P. Glucose Autoxidation Induces Functional Damage to Proteins via Modification of Critical Arginine Residues. *Biochemistry*. 2011; 50 (27):6102–6112.
11. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM: Oxidative stress and stress activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*. 2002; 23:599–622.
12. Altomare E, Vendemiale G, Chicco D, Procacci V, Cirelli F. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. *Diabetes Metabolism*. 1992; 18(4):264–271.
13. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. 2015; 5:194–222.

Primljeno 18. travnja 2015.