

## **Abstrakt:**

Diabetes mellitus je chronické onemocnění s vysokou populační prevalencí a významnou morbiditou. Hlavní komplikace diabetu souvisí s chronickými změnami jak v malých, tak velkých cévách, kde se kromě dlouhodobě zvýšené glykémie uplatňuje celá řada faktorů. Cílem dizertační práce bylo popsat některé nové časné biomarkery těchto změn, které by pomohly identifikovat včas rizikové pacienty. Zároveň byly studovány polymorfizmy vybraných genů zapojených do protektivních drah glukózového metabolismu.

Ve třech humánních studiích s diabetiky 1. a 2. typu byly analyzovány jednak speciální biochemické parametry související s receptorem pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE), dále polymorfizmy deglykačních enzymů glyoxalázy 1 (GLO1) a fruktosamin 3-kinázy (FN3K), a konečně stanovena intenzita glykace podkoží měřením kožní autofluorescence (SAF).

U diabetiků bylo pozorováno zvýšení solubilního RAGE i RAGE ligandů HMGB1 a EN-RAGE, resp. markerů endotelové dysfunkce oproti kontrolám. Jako první byla ukázána významná souvislost mezi polymorfizmy deglykačního enzymu FN3K (rs1056534) a (rs3848403) a koncentrací sRAGE, a dále významné rozdíly v markerech endotelové dysfunkce mezi osobami s různými genotypy polymorfizmu GLO1 (rs4746). Osoby s diabetem měly významně vyšší kožní autofluorescenci odrážející glykační zátěž. Navíc SAF byla signifikantně zvýšená u osob s endotelovou dysfunkcí, popř. s pozitivní albuminurií. Jako dlouhodobý marker glykace však SAF neměla těsnou souvislost s klasickým markerem střednědobé glykace glykovaným hemoglobinem.

Výsledky práce dokládají heterogenní biochemické změny, jež se uplatňují v rozvoji diabetické angiopatie. Úloha detailně studovaného sRAGE není zcela zřejmá – předpokládaná protektivní role je však dle posledních poznatků spíše minimální. Polymorfizmy genů deglykačních enzymů mají vliv na rozvoj cévních změn, ale k vytipování rizikových pacientů zatím nestačí. Naopak kožní autofluorescence může v klinickém použití pomoci vybrat pacienty s výraznější glykační zátěží a u nich poté intenzivněji léčit jejich hyperglykémii.