

Ανασκοπήσεις

Μη Ενζυματική Γλυκοζυλίωση Πρωτεϊνών

Περίληψη

Στενή επαφή αναγωγικών σακχάρων με αμινοξέα πρωτεϊνών, κυρίως τη λυσίνη, προκαλεί τη δημιουργία μη ενζυματικών γλυκοζυλιωμένων παραγώγων. Η αντίδραση αυτή, γνωστή και σαν αντίδραση Maillard εμφανίζεται τόσο στα τρόφιμα, όσο και σε ζώντες ιστούς. Η γλυκοζυλίωση των τροφών ελαττώνει τη θρεπτική τους αξία και δημιουργεί επιπλέον τοξικά προϊόντα. Στον άνθρωπο γλυκοζυλίωση εμφανίζεται σε διάφορες πρωτεΐνες, είναι δε περισσότερο εκσεσημασμένη στο διαβήτη. Η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και των πρωτεϊνών του ορού χρησιμεύει για την εκτίμηση της ρύθμισης του διαβήτη. Η αυξημένη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και των κρυσταλλινών του φακού που παρατηρείται στο διαβήτη και το γήρας, συμβάλλει ίσως στη μείωση της ελαστικότητας του κολλαγόνου και την εμφάνιση του καταρράκτη. Η γλυκοζυλίωση της σπεκτρίνης των ερυθρών, της μυελίνης, της βασικής μεμβράνης του σπινθήματος, της αντιθρομβίνης III, των λιποπρωτεϊνών και των νουκλεϊνικών οξέων και κυτταρικών ενζύμων συμμετέχει πιθανώς στην εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη και τη γέννηση βρεφών με συγγενείς ανωμαλίες.

Μικροχρόνια επαφή πρωτεϊνών ή αμινοξέων με αναγωγικά σάκχαρα έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό γλυκοζυλιωμένων παραγόντων με την καταρχήν ένωση ενός μορίου υδατάνυρακα με ένα αμινοξύ, συνήθως τη λυσίνη. Η σύνδεση αυτή, που στη συνέχεια, εάν η αντίδραση συνεχιστεί γίνεται πολύπλοκη, γίνεται δίχως τη μεσολάβηση ενζύμων και είναι γνωστή και ως αντίδραση Maillard.

Η αρχική αντίδραση Maillard είναι ένα ασταθές προϊόν που λέγεται βάση του Schiff και βρίσκεται σε ισοζύγιο με μια αλδοσυλαμίνη. Και οι δύο ουσίες μπορεί να διασπασθούν και να σχηματίσουν τα αρχικά προϊόντα, δηλαδή το σάκχαρο και το αμινοξύ. Αν η αντίδραση προχωρήσει περισσότερο, σχηματίζεται μια κατά το μάλλον ή ήττον σταθερή ένωση, το προϊόν Amadori, που, ενώ δεν μπορεί να δώσει τις αρχικές ουσίες, είναι δυνατόν να υποστεί περαιτέρω μεταβολές, με το σχηματισμό ουσιών, που παλιμεριζόμενες δίνουν τα τελικά προϊόντα της αντίδρασης, χρώματος φαιού.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αντίδραση Maillard εί-

Μ. Αλεβίζος

ναι η διάρκεια της επαφής των σακχάρων με τα αμινοξέα, η θερμοκρασία, η υγρασία, η ύπαρξη ή μη οξυγόνου, το pH, η παρουσία άλλων ουσιών, καθώς επίσης και το είδος των σακχάρων. Έχει βρεθεί ότι από τα σάκχαρα, οι πεντόζες αντιδρούν εντονότερα από τις εξόζες. Ακόμη, διαφορές παρατηρούνται και μεταξύ των εξοζών π.χ. η γαλακτόζη και η μανόζη είναι περισσότερο ενεργές από τη γλυκόζη.

Επίδραση της αντίδρασης Maillard στα τρόφιμα

Η αντίδραση Maillard προκαλεί δύο τύπων μεταβολές στα τρόφιμα, ο ένας είναι η απώλεια διαθέσιμων αμινοξέων, που στα αρχικά στάδια είναι μόνο η λυσίνη, αλλά που στα μετέπειτα περιλαμβάνονται και άλλα, όπως η τρυπτοφάνη, αργινίνη, κλπ., και ο άλλος η μειωμένη ικανότητα πέψης των πρωτεϊνών, που επιπλέον είναι πιθανώς και τοξικές. Χορήγηση γλυκοζυλιωμένων τροφών για μεγάλο χρονικό διάστημα σε πειραματόζωα προκάλεσε αλλοιώσεις στο ήπαρ, νεφρούς και απευθυσμένο¹.

Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών στον άνθρωπο

Οι διάφορες πρωτεΐνες του οργανισμού υφίστανται μακροχρόνια την επίδραση της γλυκόζης του αίματος με αποτέλεσμα το σχηματισμό γλυκοζυλιωμένων παραγόντων. Η γλυκοζυλίωση είναι πολύ μεγαλύτερη στους διαβητικούς απ' ό,τι σε φυσιολογικά άτομα και είναι ανάλογη του επιπέδου της γλυκόζης του αίματος.

Σε ορισμένες πρωτεΐνες η γλυκοζυλίωση προκαλεί αλλαγή στις ιδιότητές τους. Αυτό οδήγησε πολλούς, αρχής γενομένης από τον Maillard το 1912², να υποθέσουν ότι η γλυκοζυλίωση παίζει πιθανώς κάποιο ρόλο στην εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη. Μέχρι σήμερα πάντως, οι θεωρίες αυτές δεν έχουν αποδειχτεί πειραματικά.

Η μελέτη των γλυκοζυλιωμένων παραγόντων των πρωτεϊνών δεν έχει προχωρήσει ακόμη σε ικανοποιητικό επίπεδο, επειδή οι μέθοδοι προσδιορισμού τους είναι δύσκολες και πολυδάπανες. Οι κυριότερες πρωτεΐνες, των οποίων η γλυκοζυλίωση έχει μελετηθεί κάπως εκτενώς αν και με σημαντικές διαβαθμίσεις στις μεταξύ τους μελέτες, είναι η αιμοσφαιρίνη, η μεμβράνη των

ερυθρών, το κολλαγόνο, η λευκωματίνη, η βασική μεμβράνη των νεφρικών σωματίων, οι πρωτεΐνες του φακού του οφθαλμού, η μυελίνη, το ινωδογόνο και η αντιθρομβίνη III, οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής και υψηλής πυκνότητας και τα νουκλεϊνικά οξέα και ένζυμα.

Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη ήταν η πρώτη πρωτεΐνη του οργανισμού για την οποία διαπιστώθηκε, πριν 25 περίπου χρόνια, ότι υφίσταται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση³. Αυτός είναι πιθανώς ένας από τους λόγους που η μελέτη της γλυκοζυλίωσής της υπήρξε εκτενέστερη των άλλων πρωτεϊνών.

Οι τύποι των γλυκοζυλιωμένων αιμοσφαιρινών με τα σάκχαρα που συνδέονται και το επί τοις 100 ποσοστό τους στα φυσιολογικά άτομα φαίνονται στη συνέχεια:

| | | |
|--------------------|-------------------|------|
| Hb A _{1a} | φωσφορική γλυκόζη | 0.2% |
| Hb A _{1a} | φωσφορική γλυκόζη | 0.2% |
| Hb A _{1b} | γλυκόζη | 0.2% |
| Hb A _{1c} | γλυκόζη | 3.3% |

Το ποσοστό των αιμοσφαιρινών A_{1a} και A_{1a} είναι παρόμοιο τόσο στους υγιείς όσο και στους διαβητικούς, ενώ αύξηση παρουσιάζουν στους διαβητικούς οι A_{1b} και A_{1c}. Επειδή η HbA_{1c} αποτελεί το 80% περίπου των γλυκοζυλιωμένων αιμοσφαιρινών, η μέτρησή της σχεδόν αντανακλά την ολική γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Η HbA_{1c} αποτελείται από δύο κλάσματα, ένα ασταθές, τη βάση του Schiff, και ένα σταθερό, το προϊόν Amadori. Όταν δεν υπάρχουν απότομες αυξομειώσεις της τιμής της γλυκόζης του αίματος, τότε το ασταθές κλάσμα αποτελεί το 1/8 περίπου του ολικού⁴.

Ο βαθμός γλυκοζυλίωσης της αιμοσφαιρίνης εξαρτάται από τη μέση τιμή γλυκόζης των τελευταίων 2-3 μηνών περίπου, γι' αυτό η μέτρηση της HbA_{1c} χρησιμεύει ως δείκτης της ρύθμισης του διαβήτη σ' αυτό το διάστημα. Για περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα θα πρέπει από τη μέτρηση να αφαιρείται το ασταθές κλάσμα, όμως οι συνήθεις μέθοδοι προσδιορισμού δε διαχωρίζουν τα δύο κλάσματα⁵.

Ψευδώς αυξημένα ποσοστά HbA_{1c} δίνει η ουραιμία⁶, ο αλκοολισμός⁷, ορισμένες αιμοσφαιρινοπάθειες⁸, καθώς και η λήψη ορισμένων ουσιών, π.χ. της ασπιρίνης⁹.

Από λειτουργική άποψη η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αποδεσμεύει δυσκολότερα το O₂ προς τους ιστούς¹⁰. Κατά πόσον το γεγονός αυτό

συντελεί στην πρόκληση επιπλοκών του διαβήτη είναι επί του παρόντος άγνωστο.

Μεμβράνη ερυθρών

Το 25% περίπου των πρωτεϊνών της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελείται από τη σπεκτρίνη¹¹. Η σπεκτρίνη είναι η ουσία εκείνη που παρέχει τη δυνατότητα στο ερυθροκύτταρο να παραμένει ακέραιο και να επανέρχεται στο αρχικό του σχήμα μετά από την παραμόρφωση που υφίσταται κατά τη διέλευσή του από τη μικροκυκλοφορία.

Στους διαβητικούς παρατηρείται αυξημένη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της σπεκτρίνης¹². Επειδή η ευκαμπτότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων σ' αυτούς είναι μειωμένη¹³, έγινε σκέψη μήπως ήταν αποτέλεσμα της γλυκοζυλίωσης της σπεκτρίνης. Έντούτοις πειράματα που έγιναν μετά *in vitro* γλυκοζυλίωση της σπεκτρίνης, δεν έδειξαν ελάττωση της ελαστικότητας των αιμοσφαιρίων¹⁴. Το συμπέρασμα από τη μελέτη είναι ότι η γλυκοζυλίωση, τουλάχιστον άμεσα, δεν φαίνεται να είναι υπεύθυνη για τη μειωμένη ικανότητα παραμόρφωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων που παρατηρείται στο διαβήτη.

Κολλαγόνο

Το κολλαγόνο είναι ουσία που υφίσταται εξαιρετικά βραδεία ή και καθόλου αναγέννηση. Αυτή του η ιδιότητα το κάνει να δέχεται μακροχρόνια την επίδραση της γλυκόζης, με αποτέλεσμα τη δυνατότητα σχηματισμού παραγόντων γλυκοζυλίωσης πέραν του προϊόντος Amadori.

Η μελέτη της γλυκοζυλίωσης του κολλαγόνου απέκτησε ενδιαφέρον, γιατί τόσο στο γήρας όσο και στο διαβήτη, κυρίως τον ινσουλινοεξαρτώμενο, υφίσταται παρόμοιες μεταβολές. Οι μεταβολές αυτές στα όργανα που είναι πλούσια σε κολλαγόνο εκδηλώνονται με σκλήρυνση των αρτηριών¹⁵, των πνευμόνων¹⁶ και των αρθρώσεων¹⁷. Επιπλέον το κολλαγόνο εμφανίζει μείωση της διαλυτότητάς του¹⁸ και αυξημένη αντίσταση στη διάσπασή του από την κολλαγονάση¹⁹.

Πιθανή αιτία των μεταβολών του κολλαγόνου στο γήρας και στο διαβήτη θεωρήθηκε η αυξημένη γλυκοζυλίωση που παρατηρείται στις δύο αυτές καταστάσεις^{20,21}. Ο παθογενετικός μηχανισμός που υποστηρίχθηκε ήταν ο αυξημένος αριθμός διασταυρώσεων (cross-linking) των ινών του κολλαγόνου, που παρατηρείται μετά την γλυκοζυλίωση²².

Ορισμένοι ερευνητές εκφράζουν σκεπτικισ-

μό για τη σημασία της γλυκοζυλίωσης στις αλλοιώσεις του κολλαγόνου. Χωρίς να την αποκλείσουν τελείως, πιστεύουν ότι μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει τις μεταβολές που παρατηρούνται και ότι πιθανότατα υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που τις προκαλούν^{23,24}.

Βασική μεμβράνη νεφρικού σπειράματος

Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση συστατικών της βασικής μεμβράνης του σπειράματος που παρατηρείται στο διαβήτη²⁵, όπως της λαμινίνης, του κολλαγόνου και της ινοδοσυνεκτινής (fibronectin), μελετήθηκε για την πιθανή συμμετοχή της στην εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας, που στην αρχή εκδηλώνεται με πάχυνση της βασικής μεμβράνης και αύξηση της διαπερατότητάς της²⁶.

Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της λαμινίνης και του κολλαγόνου μειώνει την ικανότητά τους να συνδέονται με ηπαρίνη²⁷. Δεν είναι γνωστό αν η αλλαγή αυτή συνδέεται ή όχι με την ελάττωση της θεϊκής ηπαράνης, που είναι μία από τις αρχικές βλάβες της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και της λαμινίνης συνοδεύεται, όπως προαναφέρθηκε, από αύξηση των διασταυρώσεων στα μόριά τους, που είναι ίσως επιβλαβής για τη λειτουργία της βασικής μεμβράνης²⁸.

Η ινοδοσυνεκτίνη είναι ουσία που συνενώνει τα διάφορα συστατικά της βασικής μεμβράνης μεταξύ τους. Η γλυκοζυλίωσή της μειώνει την ικανότητά της προς σύνδεση με τα άλλα συστατικά, καθώς και την ηπαρίνη²⁹. Εάν αυτό διαταράσσει την αρχιτεκτονική της μεμβράνης ή όχι δεν είναι γνωστό.

Ενώ όμως η γλυκοζυλίωση μειώνει γενικά την ικανότητα σύνδεσης των συστατικών της μεμβράνης, αντίθετα, η γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου προκαλεί προσκόλληση σ' αυτό ανοσοσφαιρινών, που δυνατώνει να προκαλέσουν βλάβη στη μεμβράνη³⁰.

Λευκοματινή-πρωτεΐνες ορού

Τόσο η λευκοματινή όσο και οι άλλες πρωτεΐνες του ορού, όπως η τρανσφερίνη, υφίστανται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση, που είναι ανάλογη προς το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος^{31,32}.

Η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης λευκοματινής χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του βαθμού ρύθμισης του διαβήτη, όχι όμως σε τόσο ευ-

ρεία κλίμακα όσο της αιμοσφαιρίνης. Επειδή η ημιπερίοδος ζωής της λευκωματινής είναι βραχεία, (17-20 ημ.), η τιμή της γλυκοζυλιωμένης λευκωματινής αντανακλά το μέσο επίπεδο γλυκόζης των τελευταίων ημερών. Ως εκ τούτου υφίσταται εντονότερη επίδραση από τις απότομες μεταβολές της γλυκόζης του αίματος απ' ότι η αιμοσφαιρίνη³³. Όταν η μέτρηση περιλαμβάνει και τις άλλες γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες του ορού, τότε το χρονικό διάστημα των τιμών της γλυκόζης που αντικατοπτρίζει εκτείνεται στις τελευταίες λίγες εβδομάδες.

Οι λειτουργικές μεταβολές της γλυκοζυλιωμένης λευκωματινής περιλαμβάνουν τη μειωμένη διαλυτότητά της³³ καθώς και κάποια δυσχέρεια στη σύνδεσή της με ορισμένα φάρμακα³⁴.

Είχε υποστηριχθεί ότι η γλυκοζυλιωμένη λευκωματινή συμμετέχει στη δημιουργία της διαβητικής νεφροπάθειας³⁵, όμως η συμμετοχή της σ' αυτή την επιπλοκή αμφισβητήθηκε³⁶.

Πρωτεΐνες του φακού του οφθαλμού

Στο διαβήτη και το γήρας έχει παρατηρηθεί αυξημένη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών τόσο της κάψας όσο και των κρυσταλλινών του φακού³⁷. Η γλυκοζυλίωση υποβοηθείται από το γεγονός ότι, όπως και το κολλαγόνο έτσι και οι πρωτεΐνες του φακού υφίστανται εξαιρετικά βραδεία ή και καθόλου αναγέννηση³⁸. Ένας πρόσθετος λόγος είναι ότι η επίδραση της γλυκόζης στο φακό είναι εντονότερη, επειδή η είσοδος της σ' αυτόν δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη.

Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του φακού συνδυάστηκε με την εμφάνιση του καταρράκτη. Υπέρ αυτής της άποψης είναι η πρόωμη εμφάνιση του καταρράκτη σε διαβητικούς³⁹ και η ανεύρεση αυξημένης γλυκοζυλίωσης σε παρασκευάσματα φακού μετά από εγχείρηση καταρράκτη⁴⁰.

Η συμβολή της γλυκοζυλίωσης στη δημιουργία του καταρράκτη δεν είναι γνωστή. Εάν υπάρχει, τότε η εξήγηση που δίνεται είναι ότι εμποδίζει από το φακό την έξοδο της σορβιτόλης, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή της μέσα στο φακό.

Μυελίνη

Η διαβητική νευροπάθεια χαρακτηρίζεται από απομυελινοποίηση των νευρών. Η παθογένειά της δεν είναι γνωστή. Μεταβολικοί και παράγοντες ισχαιμίας συμβάλλουν ίσως στη δημιουργία της.

Παρασκευάσματα νευρών από διαβητικούς ασθενείς έχουν δείξει αυξημένη γλυκοζυλίωση

της μυελίνης⁴¹. Δεν είναι γνωστό εάν η γλυκοζυλιωμένη μυελίνη υφίσταται μεταβολή της λειτουργίας της, έχει βρεθεί όμως ότι προσλαμβάνεται ταχύτερα από τα μακροφάγα⁴².

Θα ήταν δυνατό η αυξημένη αποδόμηση της μυελίνης από τα μακροφάγα να προκαλέσει νευροπάθεια, αν υπαίθεθεί ότι η καταστροφή της υπερτερεί της αναγέννησής της, όμως η εξήγηση αυτή είναι μόνο θεωρητική.

Ινωδογόνο-αντιθρομβίνη III

Οι διαβητικοί, όπως είναι γνωστό, εμφανίζουν μια αυξημένη τάση για θρομβώσεις⁴³. Επακόλουθο αυτής είναι η βραχύτερη ημιπερίοδος ζωής του ινωδογόνου, που παρατηρείται συχνά στο διαβήτη και που έχει σχέση με τη ρύθμισή του⁴⁴.

Η διαταραχή αυτή του ινωδογόνου αποδόθηκε κατ' αρχήν στην αυξημένη γλυκοζυλίωση που υφίσταται σε περιπτώσεις αρρυθμισμού διαβήτη, γιατί η καλή ρύθμιση επαναφέρει στο φυσιολογικό το χρόνο της ζωής του⁴⁴. Μετά από μελέτες όμως, διαπιστώθηκε ότι η γλυκοζυλίωσή του ινωδογόνου δεν επηρεάζει τη λειτουργία του⁴⁵. Η συνέχιση των ερευνών έδειξε ότι η υπερκατανάλωση του ινωδογόνου που παρατηρείται στον αρρυθμισμό διαβήτη οφείλεται μάλλον στη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της αντιθρομβίνης III, ενζύμου που αναστέλλει τις θρομβώσεις.

Η γλυκοζυλίωση της αντιθρομβίνης III ελαττώνει τη δραστηριότητά της⁴⁶, γι' αυτό και παρατηρείται ελαττωμένη δραστηριότητα κυρίως όταν ο διαβητής είναι αρκετά αρρυθμιστός⁴⁷. Η δραστηριότητα του ενζύμου επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά από καλή ρύθμιση του διαβήτη (άρα μείωση της γλυκοζυλίωσης) ή προσθήκη ηπαρίνης⁴⁶, η οποία είναι συνοδός παράγων της αντιθρομβίνης III.

Όπως και για τις άλλες επιπλοκές του διαβήτη, έτσι και για την αυξημένη τάση για θρομβώσεις δεν είναι γνωστό το ποσοστό συμμετοχής σ' αυτήν, της γλυκοζυλίωσης της αντιθρομβίνης III.

Χαμηλής-υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

Οι διαβητικοί παρουσιάζουν πρωιμότερη και πιο εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση από τους υγιείς. Η παθογένειά της δεν είναι γνωστή, όμως οι μεταβολές που παρατηρούνται συχνά στις χαμηλής (LDL) και υψηλής (HDL) πυκνότητας λιποπρωτεΐνες είναι ίσως μία από τις αιτίες.

Οι LDL μεταφέρουν χοληστερίνη στα κύτταρα για τις ανάγκες τους, μετά τη σύνδεσή τους με

ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων. Η αύξησή τους όμως στο αίμα πάνω από τα φυσιολογικά όρια, συνοδεύεται από αυξημένη αθηροσκληρόνωση.

Στο διαβήτη παρατηρείται αυξημένη γλυκοζυλίωση των LDL⁴⁸ αποπρωτεϊνών που λόγω της μικρής ημιπεριόδου ζωής τους εξαρτάται πολύ από την πρόσφατη ρύθμιση. Η γλυκοζυλίωση επιφέρει δυσχέρεια στην πρόσληψή τους από τα κύτταρα⁴⁹, με αποτέλεσμα την άθροισή τους στο αίμα, που, όπως αναφέρθηκε είναι αθηρογενετικός παράγον.

Οι HDL μεταφέρουν χοληστερίνη από τα κύτταρα, πιθανώς και τα τοιχώματα των αγγείων, στο ήπαρ. Με αυτό τον τρόπο προστατεύουν τον οργανισμό από την αθηροσκληρόνωση. Το επίπεδό τους στο αίμα είναι αντιστρόφως ανάλογο του κινδύνου αθηροσκληρόνωσης.

Στο διαβήτη υφίστανται και αυτές αυξημένη γλυκοζυλίωση, η οποία όμως σε αντίθεση με τις LDL, προκαλεί ταχύτερο καταβολισμό τους⁵⁰ με επακόλουθο τη μείωση της τιμής τους στο αίμα.

Πυρηνικά οξέα

Έναυσμα για τη μελέτη της γλυκοζυλίωσης των πυρηνικών οξέων και ενζύμων των κυττάρων έδωσε το γεγονός ότι σε διαβητικές μητέρες το ποσοστό των βρεφών που γεννιούνται με συγγενείς ανωμαλίες είναι διπλάσιο έως τετραπλάσιο των φυσιολογικών γυναικών. Το ποσοστό αυτό είναι ανάλογο της ρύθμισης του διαβήτη, κυρίως του πρώτου τριμήνου⁵¹.

Η γλυκοζυλίωση των πυρηνικών οξέων και ενζύμων προκαλεί διαταραχή της λειτουργίας τους^{52,53}. Εάν αυτό έχει σχέση με τις συγγενείς ανωμαλίες των εμβρύων ή άλλες επιπλοκές του διαβήτη, δεν είναι γνωστό επί του παρόντος.

Εκτός από τις πρωτεΐνες που αναφέραμε, έχει μελετηθεί η επίδραση της γλυκοζυλίωσης και σε άλλες πρωτεΐνες του οργανισμού, όπως στις ανοσοσφαιρίνες⁵⁴, στην ινσουλίνη⁵⁵, στο συμπλήρωμα⁵⁶ κλπ. Η γλυκοζυλίωση αυτών των πρωτεϊνών είχε επίπτωση στη λειτουργία τους.

Επειδή υπάρχει υπόνοια ότι η γλυκοζυλίωση συμβάλλει στην εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη, έγινε σκέψη να εφαρμοστεί προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή, που να εμποδίζει τη δημιουργία γλυκοζυλιωμένων προϊόντων. Η ασπιρίνη, που αναστέλλει γενικά τη γλυκοζυλίωση, επειδή συνδέεται με τη λυσίνη αντί της γλυκόζης⁵⁷, θεωρήθηκε κατάλληλο φάρμακο, όμως δεν εφαρμόστηκε σε ευρεία κλίμακα εξαιτίας των παρενεργειών της. Τώρα γίνεται προσπάθεια για

τη χορήγηση λιγότερο τοξικών προϊόντων.

Παρά τις εκτεταμένες μελέτες, η συμμετοχή της γλυκοζυλίωσης στη δημιουργία των επιπλοκών του διαβήτη, δεν έχει αποδειχθεί, κυρίως επειδή οι πειραματικές συνθήκες διαφέρουν συνήθως σημαντικά από αυτές που βρίσκονται οι διαβητικοί ασθενείς. Μέχρις ότου βρεθούν τα κατάλληλα πειραματικά πρότυπα, ο ρόλος της γλυκοζυλίωσης στη δημιουργία των επιπλοκών του διαβήτη παραμένει υποθετικός.

Abstract

Alevizos M. Nonenzymatic glycosylation of proteins. Hellen Diabetol Chron 1990; 2: 57-63.

Reducing sugars can react with the amino groups of proteins, to form nonenzymatically glycosylated products. Lysine is the most frequently involved amino acid. This reaction, called also Maillard reaction, affects stored foods as well as living tissues. Glycosylation alters the nutritional value of foods. In humans glycosylation is more pronounced in diabetics.

Determination of glycosylated hemoglobin and serum proteins serves as a marker for diabetes control. Glycosylation of collagen and lens proteins might contribute to the changes observed in these tissues, in diabetes and ageing. Glycosylation of myelin, red cell membrane, anti-thrombin III, glomerular basement membrane, lipoproteins and nucleic acids and cell enzymes, has possibly some responsibility for the development of diabetic neuropathy, decreased red cell deformability, nephropathy, increased tendency for thromboses, dyslipoproteinemias and increased newborn malformations, observed in diabetics, mainly when in poor control.

Βιβλιογραφία

1. *Kimiagar M, Lee TC, Chichester CO.* Long-term feeding effects of browning egg albumin to rats. *J Agric Food Chem* 1980; 28: 150-55.
2. *Maillard LC.* Reaction générale des acides amines sur les sucres: ses conséquences biologiques. *C R Acad Sci* 1912; 154: 66-68.
3. *Holmquist WR, Schroeder WA.* A new N-terminal blocking group involving a Schiff base in hemoglobin A_{1c}. *Biochemistry* 1966; 5: 2489-2503.
4. *Nakashima K, Hattori Y, Yamazaki K, et al.* Immediate elimination of labile HbA_{1c} with allosteric effectors of hemoglobin. *Diabetes* 1990; 39: 17-21.

5. Nathan DM. Labile glycosylated hemoglobin contributes to hemoglobin A_{1c} as measured by liquid chromatography or electrophoresis. *Clin Chem* 1981; 27: 1261-63.
6. Panzetta G, Besseto MA, Feller P, et al. Microchromatographic measurement of hemoglobin A_{1c} in uremia. *Clin Nephrol* 1983; 20: 259-62.
7. Faulstich WJ, Stevens VJ, Peterson CM. Reactions of biologic aldehydes with proteins. *Diabetes* 1982; 31 (Suppl 3): 15-21.
8. Krause JR, Stole V, Campbell E. The effect of hemoglobin F upon glycosylated hemoglobin determinations. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 767-69.
9. Nathan DM, Francis TB, Palmer JL. Effect of aspirin of determination of glycosylated hemoglobin. *Clin Chim Acta* 1983; 29: 466-9.
10. McDonald MJ, Blechman M, Bunn HF, Noble RW. Functional properties of the glycosylated minor compounds of human adult hemoglobin. *J Biol Chem* 1979; 254: 702-7.
11. Steck TL. The organization of proteins in the human red blood cell membrane. *J Cell Biol* 1974; 62: 1-19.
12. Miller JA, Gravalles E, Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane proteins. Relevance to diabetes. *J Clin Invest* 1980; 65: 896-901.
13. McMillan DE, Utterback NG, La Puma J. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 1978; 27: 895-901.
14. McMillan DE, Brooks SM. Erythrocyte spectrin glycosylation in diabetes. *Diabetes* 1982; 31 (Suppl 3): 64-69.
15. Ptilisburly HC, Wellington H, Kyle MC, Freis ED. Arterial pulse waves and velocity and systolic time intervals in diabetic children. *Am Heart J* 1974; 87: 738-90.
16. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn RD. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 37-41.
17. Grgic A, Rosenbloom AL, Weber FT, Giordano B. Joint contracture in childhood diabetes. *N Engl J Med* 1975; 292: 372.
18. Golub LM, Greenwald RA, Zebrowski EJ, Ramamurthy NS. The effect of experimental diabetes on the molecular characteristics of soluble rat tail tendon collagen. *Biochim Biophys Acta* 1978; 534: 738-81.
19. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes* 1975; 24: 902-4.
20. Kohn RR, Schneider SL. Glucosylation of human collagen. *Diabetes* 1982; 31 (Suppl 3): 47-51.
21. Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, et al. Glycation of skin collagen in type I diabetes mellitus. Correlation with long-term complications. *Diabetes* 1986; 35: 916-21.
22. Chang K, Vitto J, Rowold et al. Increased collagen cross-linkages in experimental diabetes: reversal by β -aminopropionitrile and α -penicillamine. *Diabetes* 1980; 29: 778-81.
23. Yue DK, McInnman DJ, Handelsman L, et al. The effect of salicylates on nonenzymatic glycosylation and thermal stability of collagen in diabetic rats. *Diabetes* 1984; 33: 745-51.
24. Monnier VM, Sell DR, Abdul-Karim FW, Emancipator SN. Collagen browning and cross-linking are increased in chronic experimental hyperglycemia. Relevance to diabetes and aging. *Diabetes* 1988; 37: 867-72.
25. Vitto J, Perejda A, Grant GA, et al. Glycosylation of human glomerular basement membrane collagen: increased content of hexose in ketoamine linkage and unaltered hydroxylysine- α -glycosides in patients with diabetes. *Connect Tissue Res* 1980; 10: 287-96.
26. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-55.
27. Tarsio JF, Reger LA, Furcht LT. Molecular mechanism in basement membrane complications of diabetes. Alterations in heparin, laminin and type IV collagen association. *Diabetes* 1988; 37: 532-39.
28. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 1990; 39: 807-14.
29. Tarsio JF, Wigness B, Rhode TD, et al. Nonenzymatic glycation of fibronectin and alterations in the molecular association of cell matrix and basement membrane components in diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 477-84.
30. Brownlee M, Pongor S, Cerami A. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen: role in the in situ formation of immune complexes. *J Exp Med* 1983; 158: 1739-44.
31. Guthrow CE, Morris MA, Day JF, et al. Enhanced nonenzymatic glucosylation of human serum albumin in diabetes mellitus. *Proc Nat Acad Sci USA* 1979; 76: 4258-61.
32. McFarland KF, Catalano EW, Day JF, et al. Nonenzymatic glycosylation of serum proteins in diabetes mellitus. *Diabetes* 1979; 28: 1011-14.
33. Kennedy AL, Merimee TJ. Glucosylated serum protein and HbA_{1c} level to measure control of glycaemia. *Ann Intern Med* 1981; 94: 56-58.
34. Kemp SF, Kearns GL, Turley CP. Alteration of phenytoin binding by glycosylation of albumin in IDDM. *Diabetes* 1987; 36: 822-8.
35. McVery BA, Fisher C, Hopp A, Huehns ER. Production of pseudodiabetic renal glomerular changes in mice after repeated injections of glucosylated proteins. *Lancet* 1980; 1: 738-40.
36. Jeraf KP, Michael AF, Maker SM, Brown DM. Glucosylated and normal human or rat albumin do not bind to renal basement membranes of diabetic and control rats. *Diabetes* 1983; 32: 380-2.
37. Garlick RL, Mazer JS, Chylack LT Jr, Tung WH, Bunn HF. Age and diabetes increase the nonenzymatic glycosylation of human lens crystallin in vitro. *Fed Proc* 1984; 43: 3600.
38. Wannemacher CF, Spector A. Protein synthesis in the core of the lens. *Exp Eye Res* 1968; 7: 623.
39. Burditt AF, Caird FI. The natural history of lens opaci-

- ties in diabetics. *Brit J Opth* 1968; 52: 433-40.
40. *Pandle A, Garner WH, Spector A.* Glycosylation of human lens protein and cataractogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 89: 1260-66.
41. *Vlassara H, Brownlee M, Cerami A.* Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes* 1983; 32: 670-74.
42. *Vlassara H, Brownlee M, Cerami A.* Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes* 1985; 34: 553-57.
43. *Jones RL, Peterson CM.* The fluid phase of coagulation and the accelerated atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30(Suppl 2): 33-38.
44. *Jones RL, Peterson CM.* Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus: a reversible phenomenon. *J Clin Invest* 1979; 63: 485-93.
45. *Ney KA, Pasqua JJ, Colley KS, Guthrow LE, Pizzo SV.* In vitro preparation of nonenzymatically glycosylated human transferrin b₂-macroglobulin and fibrinogen with preservation of function. *Diabetes* 1985; 34: 462-70.
46. *Brownlee M, Vlassara H, Cerami A.* Inhibition of heparin-catalyzed human antithrombin III activity by nonenzymatic glycosylation. Possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes* 1984; 33: 532-5.
47. *Ceriello A, Russo DP, Zuccotti C, et al.* Decreased antithrombin III activity in diabetes may be due to nonenzymatic glycosylation: a preliminary report. *Thromb Haem* 1983; 50: 633-4.
48. *Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM.* The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978; 200: 21-27.
49. *Steinbrecher UP, Witzum JL.* Glycosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes* 1984; 33: 130-34.
50. *Witzum JL, Fisher M, Pietro T, Steinbrecher UP, Elam RL.* Nonenzymatic glycosylation of high-density lipoprotein accelerates its catabolism in guinea pigs. *Diabetes* 1982; 31: 1029-32.
51. *Willer E, Hove JW, Cleherty JP, et al.* Elevated maternal hemoglobin A_{1c} in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 28: 304: 1331-4.
52. *Bucala R, Model P, Cerami A.* Modification of DNA by reducing sugars: a possible mechanism for nucleic acid ageing and age-related dysfunction in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 105-9.
53. *Agarwal KC, Parks RE, Widness JA, Schwartz R.* Nonenzymatic glycosylation of erythrocytic proteins in normal and diabetic subjects. *Enzymes of nucleoside and nucleotide metabolism.* *Diabetes* 1985; 34: 251-55.
54. *Kaneshige H.* Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; 36: 822-28.
55. *Dolhofer R, Wieland OH.* Preparation and biological properties of glycosylated insulin. *F.E.B.S. lett* 1979; 100: 133-6.
56. *Hostetter MK.* Handicaps to host defence. Effect of hyperglycemia on C₃ and candida albicans. *Diabetes* 1990; 39: 271-5.
57. *Day JF, Thorpe SR, Baynes JW.* Non-enzymatically glycosylated albumin. *J Biol Chem* 1979; 254: 595-7.

Πρόσθετοι όροι

Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση

Διαβήτης

Επιπλοκές

Key words

Non enzymatic glycosylation

Diabetes

Complications