

VÝZNAM KONCOVÝCH PRODUKTOV POKROČILEJ GLYKÁCIE — AGE-PRODUKTOV

JAKUŠ V., ČÁRSKY J., HRNČIAROVÁ M.

THE IMPORTANCE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS — AGEs

Recent experimental findings suggest that free oxygen radicals and AGEs may be significantly involved in the onset and development of chronic diabetic complications and Alzheimer's disease. The presented review summarizes knowledge on structure and rise of these products in vitro and in vivo and the chemical and biological properties of advanced glycation end-products are discussed. Strategy of influencing development and prevention of diabetic complications in the near future involves a potentially promising antiglycation therapy and supplementation by antioxidants. (Tab. 2, Ref. 82.)

Key words: nonenzymatic glycation, AGEs, aminoguanidine, captopril, Schiff's bases, antioxidants.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 368–375

Najnovšie závery experimentálnych výskumov naznačujú, že voľné kyslíkové radikály a AGE-produkty majú významný podiel na vzniku a rozvoji chronických diabetických komplikácií a Alzheimerovej choroby. Uvedený prehľad je súhrnom poznatkov o štruktúre a vzniku týchto produktov v podmienkach in vitro a in vivo a diskutuje sa aj o chemických a biologických vlastnostiach AGE-produktov. Stratégia ovplyvnenia vývoja a prevencie diabetických komplikácií v blízkej budúcnosti zahŕňa potencionálne sľubnú antiglykačnú terapiu a suplementáciu antioxidantmi. (Tab. 2, lit. 82.)

Kľúčové slová: neenzýmová glykácia, AGE-produkty, aminoguanidín, captopril, Schiffove zásady, antioxidanty.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 7, s. 368–375

Pre diabetes mellitus sú charakteristické funkčné a štruktúrne abnormality, ktoré sa klinicky prejavajú až po mnohých rokoch trvania ochorenia. Tzv. diabetické vaskulárne komplikácie možno rozdeliť na mikrovaskulárne (nefropatia, retinopatia a neuropatia) a makrovaskulárne (ateroskleróza, ischemická choroba srdca, cerebrovaskulárne choroby a choroby periférnych ciev). Za primárnu príčinu zodpovednú za vývoj väčšiny diabetických komplikácií sa považuje predĺžená expozícia hyperglykémii.

V poslednom čase sa čoraz zrejmejšie ukazuje, že dôležitým článkom patogenézy chronických diabetických komplikácií sú voľné kyslíkové radikály (Hunt a Wolff, 1991; Baynes, 1991; Ceriello a spol., 1997; Fábryová a Cagáň, 1995) a heterogénne, toxické a antigénne intermediárne a koncové produkty pokročilej neenzýmovej glykácie tzv. AGE (advanced glycation end-products)-produkty. Ide o komplexné aromatické zlúčeniny, ktoré sú zodpovedné za skríženie väzieb (crosslink), resp. zosieťovanie polypeptidových reťazcov proteínov, čo spravidla znamená aj výrazné zmeny fyzikálno-chemických (hnednutie) a funkčných vlastností týchto látok.

AGE-produkty majú takto významnú úlohu v patogenéze diabetu, pri ateroskleróze a pri neurodegeneratívnej tzv. Alzheimerovej chorobe (Harrington a Colaco, 1994; Vitek a spol., 1994) a fyziologickom starnutí (Sullivan, 1996). Tieto procesy môžu byť spojené s tvorbou voľných kyslíkových radikálov generovaných AGE-produktmi (Bierhaus a spol., 1997; Zu a spol., 1996; Ortwerth a spol., 1997). Voľné kyslíkové radikály spôsobujú, pokiaľ nie sú eliminované prirodzenými antioxidantnými systémami (Halliwell 1996 a,b; Bergendi, 1988; Rácz a spol., 1994; Ďuračková, 1997), zmeny v štruktúre proteínov, makrofágmii sprostredkovanú lipoperoxidáciu (Matsui a spol., 1997) a poškodenie DNA (Mullokandov a spol., 1994; Hiramoto a spol., 1997).

Neenzýmová glykácia — tvorba Schiffových zásad a Amadoriho produktov

Glykácia znamená na rozdiel od enzýmového pripojenia sacharidu na proteín glykozidovou väzbou (glykozylácia) posttranslačnú štruktúrnú modifikáciu, ktorá prebieha neenzymaticky priamou reakciou medzi redukujúcim sacharidom a proteínom. Iniciačným krokom v tejto reakcii je vznik nestabilnej Schiffovej zásady medzi voľnými aminoskupinami proteínu a oxo-skupinou sacharidu, ktorá prechádza pomalým Amadoriho prešmykom na stabilnú štruktúrnú (oxo-aminovú) formu (Thorpe a Baynes, 1982; Rácz a spol., 1989).

GLUKÓZA + NH₂-P <—> SCHIFFOVA ZÁSADA —> AMADORIHO PRODUKT

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Department of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: V. Jakuš, Pharm.Dr., PhD, Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Sasinkova 2, 811 08 Bratislava, Slovakia.

Phone/Fax: +421.7.5357 557, Internet: jakus@fmed.uniba.sk

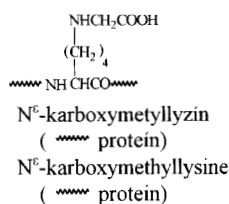
Amadoriho produkty generujú voľné radikály a takto sa môžu zúčastňovať na iniciácii a propagácii lipoperoxidácie (Gillery a spol., 1988; Mularkey a spol., 1990), čo sa spája s oxidačným stresom organizmu. Tento proces sa označuje ako glykooxidácia. Chémia Amadoriho produktov sa rozsiahle študovala v ľudskom hemoglobíne (HbA1 a HbA1c) (Bunn a spol., 1976; Rahbar, 1980 a,b; Coletta a spol., 1988) a ich prítomnosť in vivo alebo in vitro sa zistila pri viacerých bielkovinách, ako sú napr. kryštalínny šošovky, kolagén (Odetti a spol., 1994), keratín (Kobayashi a Igimi, 1996; Márová a spol., 1995), elastín (Winlove a spol., 1996), lipoproteíny (Doucet a spol., 1995), enzýmy, DNA a najnovšie aj aminofosfolipidy biologických membrán (Pamplona a spol., 1995).

Glykovaný hemoglobín a glykované plazmatické bielkoviny (fruktozamin) — biomarkery Amadoriho produktov a metabolickej kompenzácie pri diabetes mellitus

Zavedenie stanovenia glykovaných proteínov do diabetologickej praxe ako markerov dlhodobej metabolickej kompenzácie poskytuje možnosť objektívne hodnotiť diabetického pacienta, ako aj efektívnosť terapie. V klinickej praxi sa ukázalo, že hodnoty GHb odrážajú kvalitu kontroly krvnej glukózy v priebehu predchádzajúcich 6–8 týždňov (Koenig a spol., 1976 a, b). GHb sa takto široko využíva ako hodnotný indikátor pre dlhodobú kontrolu diabetu (Michalková a spol., 1981; Goldstein a spol., 1982; Vozár a spol., 1982).

N^ε-karboxymetyllyzín — biomarker glykooxidácie proteínov

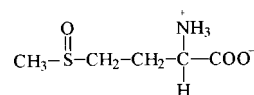
Amadoriho produkty môžu byť degradované cestou ich oxidácie. Ako výsledok oxidačného štiepenia Amadoriho produktov sa in vivo identifikoval v ľudskom moči a hydrolyzáte bielkovín ľudskej očnej šošovky N^ε-karboxymetyllyzín (CML) (Ahmed a spol., 1986).



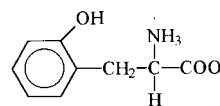
Štúdie in vitro ukázali, že hydroxylový radikál generovaný z H₂O₂ účinkom Fe²⁺-iónov vedie k tvorbe CML (Nagai a spol., 1997). Tvorba CML nie je spojená so sieťovaním polypeptidických reťazcov a neprejavuje sa ani zmenami sfarbenia proteínu alebo fluorescenciou. Pri starnutí, ateroskleróze a diabete bol navrhnutý ako všeobecný marker oxidačného stresu a poškodenia dlhožijúcich proteínov (Fu a spol., 1996). Pomocou imunohistochemickej lokalizácie sa zistilo, že CML v závislosti od veku sa hromadí v koži, pľúcach, srdci, obličkách, črevách, v intervertebrálnych diskoch i artériách. Zvýšený obsah CML sa zistil aj v sérových proteínoch a v aterosklerotických plátoch a penových bunkách diabetikov. Pretože jeho tvorba silno závisí od oxidačných podmienok, bol navrhnutý ako endogénny biomarker pre oxidačné poškodenie (Schleicher a spol., 1997).

Metionínsulfoxid a orto-tyrozín — nové objektívne indikátory oxidačného stresu

Metionínsulfoxid a orto-tyrozín reprezentujú produkty oxidácie aminokyselín, ktoré sa tvoria súběžne s CML a pentozidínom pri glykooxidácii napr. kolagénu kože (Wells-Knecht a spol., 1997). Tieto zlúčeniny slúžia na hodnotenie stupňa oxidačného stresu pri diabete.



Metionínsulfoxid
Methionine sulfoxide

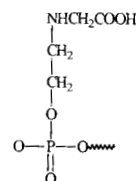


Orto-tyrozín
Ortho-tyrosine

Karboxymetyletanolamín — biomarker glykooxidácie fosfolipidov in vivo

Karboxymetyletanolamín (CME) bol navrhnutý ako biomarker modifikácie fosfolipidov v priebehu Maillardovej reakcie in vivo (Requena a spol., 1997).

Zistil sa v membráne ľudských erytrocytov a v moči a predpokladá sa, že môže byť zložkou AGE lipidov v LDL-lipoproteínoch. CME bol navrhnutý ako modelový systém iniciácie a propagácie peroxidácie lipidov glykáciou (Hicks a spol., 1988).



Karboxymetyletanolamín
(lipid)
Carboxymethylethanolamin

Z viacerých prác vyplýva, že ku glykácii aminofosfolipidov dochádza in vivo v pečeni potkanov (Pamplona a spol., 1995) a v ľudských červených krvinkách (Ravandi a spol., 1996). Tento proces indukuje peroxidáciu zvyškov nenasýtených vyšších karboxylových kyselín fosfolipidov. Preto môže mať glykácia fosfolipidov in vivo vplyv na lipid-lipidové a lipid-proteínové interakcie v biologických membránach, a tak ovplyvňovať biologické funkcie biomembrán. Obe uvedené práce dávajú nový pohľad na fyziológiu a patofyziológiu membrán buniek.

Neenzymová glykácia a tvorba AGE-produktov

V bielkovinách, ktoré majú pomalú fyziologickú rýchlosť premeny (s dlhým polčasom rozpadu), Amadoriho produkty podlie-

hajú sérii ďalších reakcií, ako sú dehydratácia, kondenzácia, oxidácia a cyklizácia, ktoré za spoluúčasti voľných kyslíkových radikálov vedú k následnému zosieťovaniu polypeptidových reťazcov, čo spravidla býva spojené s hneďnutím glykovaných bielkovín.

AMADORIHO PRODUKT \longrightarrow medziprodukty \longrightarrow AGE-PRODUKTY

Vznikom AGE-produktov sa takto zároveň menia aj funkčné vlastnosti bielkovín a lipidov, čo môže tvoriť súčasť molekulového mechanizmu chronických komplikácií diabetu.

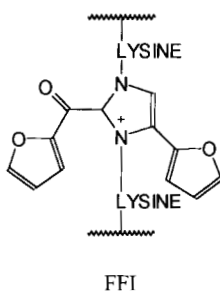
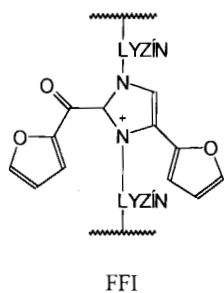
Koncentrácia AGE-produktov u diabetikov koreluje s nálezom retinopatie a nefropatie. Najvyšší obsah reaktívnych AGE-produktov sa zistil u diabetikov s chronickým zlyhaním, čo vysvetľuje obzvlášť rýchly rozvoj orgánových komplikácií diabetu (Sakata a spol., 1998).

Štruktúra AGE-produktov

Sledovanie tvorby AGE-produktov in vivo a štúdium ich chemickej štruktúry sa ukazuje ako perspektívna cesta v diabetológii. Výskum prebieha dvoma smermi: Prvý smer sa zameriava na určenie hlavnej štruktúry AGE-produktov a zistenie jeho prítomnosti in vivo. Druhý smer sleduje patofyziologickú funkciu AGE-produktov a receptory pre AGE-produkty.

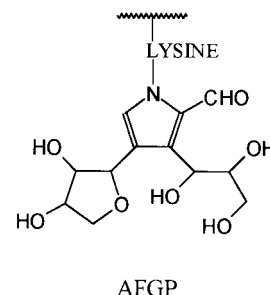
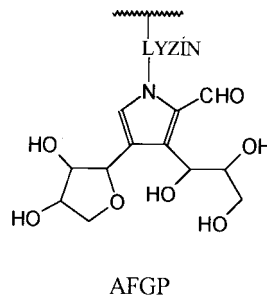
Počas posledných 15 rokov boli charakterizované viaceré AGE-produkty (Pongor a spol., 1984; Njoroge a spol., 1987; Farmar a spol., 1988; Sell a Monnier, 1989; Nakamura a spol., 1992; Nakamura a spol., 1997), ktoré boli izolované a purifikované pri modelových inkubáciách glukózy a proteínu, alebo priamo izolované z kolagénu spojivových tkanív.

Ako prvý AGE-produkt bol identifikovaný FFI (2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazol), ktorý je výsledkom kondenzácie dvoch Amadoriho produktov odvodených od lyzínu. Aj keď sa FFI neskôr považoval za artefakt (ako produkt hydrolyzy), nie je vylúčené, že štruktúry podobné FFI existujú aj in vivo, pretože boli dokázané FFI-protilátky.

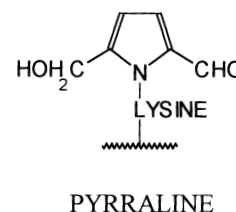
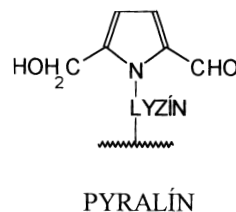


AGE-produkty obsahujúce pyrolový kruh, ako je AFGP (1-alkyl-2-formyl-3,4-diglukozylypyrol) a pyralín, boli izolované z modelovej inkubačnej zmesi (Njoroge a spol., 1987). Súčasné imunohistochemické štúdie potvrdzujú, že tieto produkty sa vyskytujú aj in vivo a akumulujú sa v dlhých bazálnych membránach tkanív (Hayase a spol., 1989).

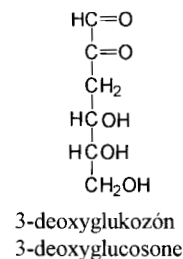
Pyralín ($[\epsilon$ -2-formyl-5-hydroxymetyl-pyrol-1-yl]-L-norleucín) bol identifikovaný ako hlavný AGE-produkt pri reakcii 3-deoxyglukozónu (3-deoxy-D-erythro-2-hexulóza) s proteínmi (Porte-



ro-Otin a spol., 1995). In vivo bol dokázaný výskyt voľného i viazaného pyralínu v plazme uremických pacientov (Odani a spol., 1996).

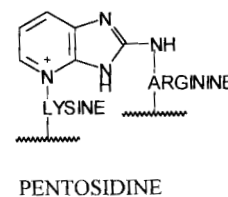
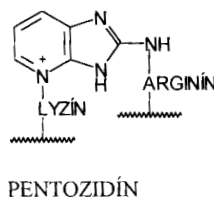


Zlúčenina 3-deoxyglukozón vzniká z Amadoriho produktov a patrí medzi typické fragmentačné štruktúry (reaktívne α -dikarbonylové zlúčeniny), ktoré po reakcii s voľnými aminskupinami proteínov tvoria AGE-medziprodukty u diabetikov (Niwa a spol., 1993) a v menšom množstve aj u zdravých ľudí:



Pentozidín — biomarker AGE-produktov

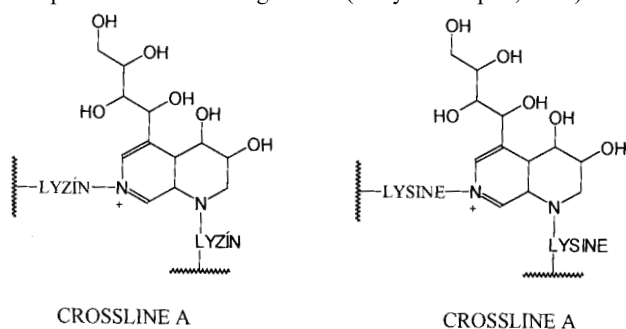
Pentozidín je fluorescenčný produkt, ktorý sa využíva ako marker glykooxidácie spojenej s kumulatívnym poškodením proteínov pri diabete, starnutí a uremických pacientov (Sell a spol., 1991). Je hlavnou štruktúrou, ktorá sa zúčastňuje na zosieťovaní polypeptidových reťazcov a ktorá má fluorescenčné vlastnosti (pri excitácii/emisii 335/385 nm). Vzniká reakciou lyzíneho a arginínového zvyšku Amadoriho produktov. Na základe jeho fluores-



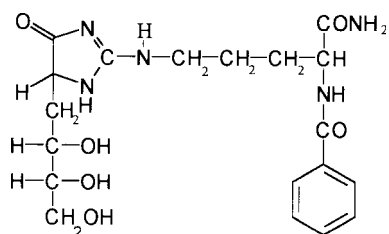
cenčných schopností bol detegovaný v rozličných tkanivách. Prvýkrát bol izolovaný z nerozpustného kolagénu tvrdej pleny kaudenárneho mozgu diabetických pacientov (Sell a Monnier, 1989).

Crossline A — index starnutia a vývoja diabetických komplikácií

Z reakčnej zmesi pozostávajúcej z proteínu s voľnou ε-aminoskupinou lyzínu a glukózy možno pripraviť in vitro fluorescenčný AGE-produkt tzv. crossline A, resp. B, ktorý bol dokázaný aj in vivo v očných šošovkách potkanov (Obayashi a spol., 1996). Predpokladá sa jeho využitie pri hodnotení stupňa vývoja diabetických komplikácií a starnutia organizmu (Obayashi a spol., 1996).

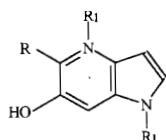


Medzi ďalšie AGE-produkty patria imidazolóny A a B, ktoré možno pripraviť inkubáciou 3-deoxyglukozónu s amidovým derivátom arginínu — N^ε-benzoylargininom (Niwa a spol., 1997).



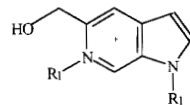
IMIDAZOLÓN A
IMIDAZOLONE A

Z AGE-BSA modifikovanej glukózou bol izolovaný vesperlyzín A (6-hydroxy-1,4-di6-(L-norleucyl)-1H-pyrrol[3,2b]pyridín), ďalej jeho 5-metylderivát vesperlyzín B a vesperlyzín C (5-hydroxy-metyl-1,6-di6-(L-norleucyl)-1H-pyrrol[3,4-b]pyridín (Nakamura spol., 1997).



Vesperlyzín A
Vesperlysine A
R=H
R₁: -(CH₂)₄-CH(NH₂)COOH

Vesperlyzín B
Vesperlysine B
R=CH₃
R₁: -(CH₂)₄-CH(NH₂)COOH



Vesperlyzín C
Vesperlysine C
R₁: -(CH₂)₄-CH(NH₂)COOH

Hemoglobín-AGE — cirkulujúci marker tvorby AGE-produktov

AGE-hemoglobín sa ukazuje veľmi dobrým ukazovateľom priemernej glykémie za čas života erytrocytov, t.j. 120 dní a možno ho využiť ako index štruktúrnej modifikácie tkanív AGE-produktmi (Makita a spol., 1992).

Mechanizmus tvorby AGE-produktov in vivo nie je dosiaľ objasnený, pretože nebola dokázaná prítomnosť všetkých ich štruktúr. Asi tretina zistených AGE-štruktúr sa vyznačuje fluorescenciou, čo sa aj využíva pri ich stanovení pomocou fluorescenčnej spektroskopie. Niektoré produkty tvoria štruktúry, ktoré majú antigénne vlastnosti.

Na detekciu antigénnych AGE-produktov v ľudských krvných vzorkách sa používa imunochemická metóda ELISA. Podľa štandardizovanej metódy sa zistil priemerný obsah AGE-produktov v ľudskom sére u diabetických pacientov (asi štyrikrát vyšší ako u zdravých jedincov) (Mitsubishi a spol., 1997).

Chemické a biologické vlastnosti AGE-produktov

Tvorba AGE-produktov v organizme je spojená s normálnym fyziologickým starnutím organizmu, je však akcelerovaná v podmienkach diabetes mellitus. Tieto produkty vystupujú, resp. sú súčasťou molekulového mechanizmu viacerých patobiochemických a patofyziologických procesov. Prehľad chemických a biologických vlastností AGE-produktov, ktoré sú aktuálne v týchto súvislostiach, sú v tabuľkách 1 a 2.

Tab. 1. Chemické vlastnosti AGE-produktov.

Výskyt AGE – produktov v proteínoch, lipidoch a nukleových kyselinách
Tvorba AGE – produktov je chemicky ireverzibilná
Tvorba AGE – produktov v proteínoch vedie k zvýšenej rezistencii k tráveniu proteolytickými enzýmami
AGE – produkty na lipidoch indukujú oxidáciu lipidov
AGE – produkty chemicky inaktivujú NO (relaxačné faktory produkované endotelom)
AGE – produkty sú vysokoreaktívne zlúčeniny spôsobujúce: <ul style="list-style-type: none"> – polymerizáciu bielkovín t.j. tvorbu skřížených väzieb medzi polypeptidmi toho istého proteínu, napr. kolagénu – vychytávanie neglykovaných proteínov, ako napr. Ig, LDL – inaktiváciu vychytávačov radikálov

Tab. 1. Chemical properties of AGEs.

AGEs formation occurs in proteins, lipoproteins, lipids and nucleic acids
AGEs formation is chemically irreversible
AGEs formation in proteins results in high resistance to proteolytic digestion
AGEs formation in lipids induces oxidation of lipids
AGEs chemically inactivate nitric oxide (EDRF)
AGEs are highly reactive substances which cause: <ul style="list-style-type: none"> – polymerisation, i.e. crosslink formation between polypeptides of same protein, e.g. collagen – trapping of nonglycated proteins (e.g. Ig, LDL) – inactivation of compounds with trapping activity

Perspektívy farmakologickej inhibície tvorby AGE-produktov

Nové poznatky o chémii a biológii neenzýmovej glykácie môžu viesť k významnému pokroku v praktickej diabetológii, ako aj pri hľadaní farmakologicky účinného inhibítora tvorby AGE-produktov. Objasniť mechanizmy inhibície tvorby AGE-produktov je úloha extrémne ťažká v dôsledku komplexnosti následných reakcií glykácie za spoluúčasti voľných kyslíkových radikálov.

Z doterajších poznatkov vyplýva, že glykáciu resp. tvorbu AGE-produktov možno znížiť blokovaním voľných kyslíkových radikálov antioxidantmi, ako napr. vitamínom E, kyselinou α -lipoovou (Bierhaus a spol., 1997; Packer a spol., 1995), stobadi-
nom (Štefek a spol., 1996) alebo flavonoidmi (Vertommen a spol., 1994).

Tab. 2. Biologické vlastnosti AGE-produktov.

AGE – produkty zvyšujú uvoľňovanie cytokínu a rastového faktora z makrofágov \rightarrow zvýšená proliferácia buniek a akumulácia bunkovej matrix
AGE – produkty indukujú transendotelovú migráciu monocytov/makrofágov \rightarrow zvýšená proliferácia buniek, napr. fibroblasty, bunky hladkých svalov
AGE – produkty zvyšujú permeabilitu endotelových buniek \rightarrow zvýšená vaskulárna priepustnosť
AGE – produkty znižujú hladinu trombomodulínu \rightarrow koagulopatie
AGE – produkty zvyšujú koncentráciu kolagénu IV, fibronektínu, laminínu \rightarrow akumulácia matrix
AGE – produkty znižujú deformabilitu erytrocytov
AGE – produkty aktivujú transkripčný faktor NF-kappaB
AGE – produkty zvyšujú rýchlosť mutácie DNA

Perspektívny sa zdá aminoguanidín (Brownlee a spol., 1986), pyridoxamín (Booth a spol., 1996), tiamín (La Selva a spol., 1997; Booth a spol., 1997) a Schiffove zásady odvodené od aminoguanidínu (Onuska a spol., 1996; Ziegelhöffer a spol., 1997; Waczulíková a Čársky, 1997).

Z látok obsahujúcich tiolovú skupinu sa antiglykačným resp. aj antioxidačným účinkom vyznačuje penicilamín (Keita a spol., 1994), ACE-inhibítora kaptopril (Jakuš a spol., 1994 a, b, 1998) a α -lipoát (Kawabata a Packer, 1994).

Látky brániace vzniku AGE-produktov spoločne s antioxidačnou terapiou môžu významne obohatiť terapiu diabetu (Packer, 1993).

Literatúra

Ahmed M.U., Thorpe S.R., Baynes J.W.: Identification of N^ε-carboxymethyllysine as a degradation product of a fructoselysine in glycated proteins. *J. Biol. Chem.*, 261, 1986, č. 11, s. 4889–4894.

Bauer V., Gergel D.: Endotel a reaktívne formy kyslíka. *Bratisl. lek. Listy*, 95, 1994, č. 6, s. 243–263.

Baynes J.W.: Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40, 1991, č. 4, s. 405–412.

Bergendi L.: Superoxid a iné bioreaktívne formy kyslíka. *Bratislava, Veda* 1988, 195 s.

Bierhaus A., Chevion S., Chevion M., Hofmann M., Quehenberger P., Illmer T., Luther T., Berentshtein E., Tritschler H., Muller M., Wahl P., Ziegler R., Nawroth P.P.: Advanced glycation endproduct-induced activation of NF- κ B is suppressed by α -lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes*, 46, 1997, s. 1481–1490.

Booth A.A., Khalifah R.G., Todd P., Hudson B.: In vitro kinetic studies of formation of antigenic advanced glycation end products (AGEs). Novel inhibition of post-Amadori glycation pathways. *J. Biol. Chem.*, 272, 1997, č. 9, s. 5430–5437.

Tab. 2. Biological properties of AGEs.

AGEs stimulate cytokine and growth factor release from macrophages \rightarrow increased cell proliferation and accumulation of cell matrix
AGEs induce transendothelial migration of monocyte/macrophages \rightarrow increased cell proliferation, e.g. fibroblasts, smooth cells
AGEs increase endothelial cells permeability \rightarrow increased vascular leakage
AGEs decrease the level of thrombomodulin \rightarrow coagulopathy
AGEs increase concentration of collagen IV, fibronectin, laminin \rightarrow matrix accumulation
AGEs decrease deformability of erythrocytes
AGE activate transcription factor NF-kappaB
AGE enhance DNA mutation rate

- Booth A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G.:** Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison with aminoguanidine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 220, 1996, č. 1, s. 113—119.
- Brownlee M., Vlassara H., Kooney A., Ulrich P., Cerami A.:** Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science*, 232, 1986, č. 4758, s. 1629—1632.
- Bunn H.F., Haney D.N., Kamin S., Gabbay K.H., Gallop P.M.:** The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J. Clin. Invest.* 57, 1976, č. 6, s. 1652—1659.
- Ceriello A.:** Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet. Med.*, 14, 1997, Suppl. 3, s. S45—S49.
- Coletta M., Amiconi G., Bellelli A., Bertollini A., Čársky J., Castagnola M., Condo S., Brunori M.:** Alteration of T-state binding properties of naturally glycosylated hemoglobin, HbA_{1c}. *J. Mol. Biol.* 203, 1988, č. 1, s. 233—239.
- Doucet C., Huby T., Ruiz J., Chapman M.J., Thillet J.:** Non-enzymatic glycation of lipoproteins in vitro and in vivo. *Atherosclerosis*, 118, 1995, č. 1, s. 135—143.
- Đuračková Z.:** Antioxidanty v dobrom a zlom. *Klin. Biochem. Metab.*, 5 (26), 1997, č. 3, s. 194—199.
- Fábryová E., Cagán S.:** Volné kyslíkové radikály vo vzťahu k ateroskleróze a diabetes mellitus. *Bratisl. lek. Listy*, 96, 1995, č. 1, s. 23—29.
- Farmar J., Ulrich P., Cerami A.:** Novel pyrroles from sulfite-inhibited Maillard reactions: insight into the mechanism of inhibition. *J. Org. Chem.*, 53, 1988, s. 2346—2349.
- Fu M., Requena J.R., Jenkins A.J., Lyons T.J., Baynes J.W., Thorpe S.R.:** The advanced glycation end product, N^ε-(Carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycooxidation reactions. *J. Biol. Chem.*, 271, 1996, č. 17, s. 9982—9986.
- Gillery P., Monboisse J.C., Maquaert F.X., Borel J.P.:** Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabet. Metab.*, 14, 1998, č. 1, s. 25—30.
- Goldstein D.E., Parker K.M., England J.D., England Jr. J.E., Wiedermeyer, H.M., Rawlings S.S., Hess, R., Little R.R., Simonds J.F., Breytogle R.P.:** Clinical application of glycosylated hemoglobin measurements. *Diabetes*, 31, 1982, Suppl. 3, č. 6, s. 70—78.
- Halliwell B.:** Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol. Biol.*, 44, 1996 a, č. 1, s. 6—13.
- Halliwell B.:** Antioxidants in human health and disease. *Ann. Rev. Nutr.*, 16, 1996 b, s. 33—50.
- Harrington Ch.R., Coloco C.A.:** A glycation connection. *Science*, 370, 1994, s. 247—248.
- Hayase F., Nagaraj R., Miyata S., Njoroge S., Monnier V.M.:** Aging of proteins: Immunological detection of a glucose-derived pyrrole formed during Maillard reaction in vivo. *J. Biol. Chem.*, 263, 1989, č. 7, s. 3758—3764.
- Hicks M., Delbridge L., Yue D.K., Reeve T.S.:** Catalysis of lipid peroxidation by glucose and glycosylated collagen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 151, 1988, s. 649—655.
- Hiramoto K., Nasuhara A., Michikoshi K., Kato T., Kikugawa K.:** DNA strand-breaking activity and mutagenicity of 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one (DDMP), a Maillard reaction product of glucose and glycine. *Mutat. Res.*, 395, 1997, č. 1, s. 47—56.
- Horie K., Miyata T., Yasuda T., Takeda A., Yasuda Y., Maeda K., Sobue G., Kurokawa K.:** Immunohistochemical localization of advanced glycation end products, pentosidine, and carboxymethyllysine in lipofuscin pigment of Alzheimers disease and aged neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 236, 1997, č. 2, s. 327—332.
- Horie K., Miyata T., Maeda K., Miyata S., Sugiyama S., Sakai H., Strihou C.Y., Monnier V.M., Witztum J.L., Kurokawa K.:** Immunohistochemical colocalization of glycooxidation products and lipid peroxidation products in diabetic renal glomerular lesions. Implication for glycooxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J. Clin. Invest.*, 100, 1997, č. 12, s. 2995—3004.
- Horie K., Miyata T., Maeda K., Miyata S., Sugiyama S., Sakai H. Horriuchi S., Araki N., Morino Y.:** Immunochemical approach to characterize advanced glycation end products of the Maillard reaction. *J. Biol. Chem.*, 266, 1991, č. 12, s. 7329—7332.
- Hunt J.V., Wolff S.P.:** Oxidative glycation and free radical production: a causal mechanism of diabetic complications. *Free Radic. Res. Commun.*, 12—13, 1991, č. 1, s. 115—123.
- Jakuš V., Keita Y., Stay E., Rietbrock N.:** Comparative study of inhibition of proteins glycation by drugs with amino and sulphur groups. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 47, 1994 a, č. 4, s. A103.
- Jakuš V., Fuhr U., Rietbrock N.:** Inhibition of nonenzymatic glycation of human serum albumin by various drugs. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 47, 1994 b, č. 1, s. A103.
- Jakuš V., Hrnčiarová M., Čársky J., Krahulec B., Rietbrock N.:** Nonenzymatic inhibition of proteins glycation and lipid peroxidation. *Life Sci.*, 1998 — v tlači.
- Kawabata T., Packer L.:** Alpha-lipoate can protect against glycation of serum albumin, but not low density protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 203, 1994, č. 1, s. 99—104.
- Keita Y., Stay E., Wörner W., Jakuš V., Krätzer W.:** Folgeprodukte der nichtenzymatischen Glykierungsnachweis, Quantifizierung und Hemmung. *Diabetes Stoffw.*, 3, 1994, Suppl., s. 195.
- Kobayashi K., Igimi H.:** Glycation index of hair for non-invasive estimation of diabetic control. *Biol. Pharm. Bull.*, 19, 1996, č. 4, s. 487—490.
- Koenig R.J., Peterson C.M., Kilo C., Cerami A., Williamson J.R.:** Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes*, 25, 1976, s. 230—232.
- Koenig R.J., Peterson C.M., Jones R.L., Saudek C., Lehrman M., Cerami A.:** Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 295, 1976, s. 417—420.
- La Selva M., Beltramo E., Pagnozzi F., Bena E., Molinatti P.A., Porta M.:** Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetologia*, 39, 1996, č. 11, s. 1263—1268.
- Makita Z., Vlassara H., Rayfield E., Cartwright K., Friedman E., Rodby R., Cerami A., Bucala R.:** Hemoglobin-AGE: A circulating marker of advanced glycosylation. *Science*, 258, 1992, s. 651—653.
- Márová I., Záhejský J., Sehnalová H.:** Non-enzymatic glycation of epidermal proteins of the stratum corneum in diabetic patients. *Acta Diabetol.*, 32, 1995, č. 1, s. 38—43.
- Michalková D., Čársky J., Birčák J., Kolář J., Bačiková L., Vitková M., Zemková E.:** Glykozylovaný hemoglobín HbA_{1c} ako indikátor meta-

- bolickej kompenzácie u detí s diabetes mellitus. *Čs. Pediat.*, 36, 1981, č. 5, s. 243–247.
- Matsui J., Onuma T., Tamaswa N., Suda T.:** Effects of advanced glycation endproducts on the generation of macrophage-mediated oxidized low-density lipoprotein. *J. Diabetes Complications*, 11, 1997, č. 6, s. 338–342.
- Mitsuhashi T., Vlassara H., Founds H.W., Li Y.M.:** Standardizing the immunological measurement of advanced glycation endproducts using normal human serum. *J. Immunol. Methods*, 207, 1997, č. 1, s. 79–88.
- Mularkey C.J., Edelstein D., Brownlee M.:** Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 1990, č. 3, s. 932–939.
- Mullokanov E.A., Franklin W.A., Brownlee M.:** DNA damage by the glycation products of glyceraldehyde 3-phosphate and lysine. *Diabetologia*, 37, 1994, č. 2, s. 145–149.
- Nagai R., Ikeda K., Higashi T., Sano H., Jinnouchi Y., Araki T., Horiuchi S.:** Hydroxyl radical mediates N-epsilon-(carboxymethyl)lysine formation from Amadori product. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 234, 1997, č. 1, s. 167–172.
- Nakamura K., Haegawa T., Fukunaga Y., Ienaga K.:** Crosslines A a B as candidates for the fluorophores in age- and diabetes-related-cross-linked proteins, and their diacetates produced by Maillard reaction of α -N-acetyl-L-lysine with D-glucose. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 14, 1992, s. 992–994.
- Nakamura K., Nakazawa Y., Ienaga K.:** Acid-stable fluorescent advanced glycation end products: vesperlysines A, B and C are formed as crosslinked products in the Maillard reaction between lysine or proteins with glucose. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 232, 1997, č. 1, s. 227–230.
- Niwa T., Katsuzaki T., Miyazaki S., Miyazaki T., Ishizaki Y., Hayase F., Tatemichi N., Takei Y.:** Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J. Clin. Invest.*, 99, 1997, č. 6, s. 1272–1280.
- Niwa T., Takeda N., Yoshizumi H., Tatematsu A., Ohara M., Tomiyama S., Niimura K.:** Presence of 3-deoxyglucosone, a potent protein crosslinking intermediate of Maillard reaction, in diabetic serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 196, 1993, č. 2, s. 837–843.
- Njoroge F.G., Sayre L.M., Monnier V.M.:** Detection of D-glucose-derived pyrrole compounds during maillard reaction under physiological conditions. *Carbohydr. Res.*, 167, 1987, s. 211–220.
- Obayashi H., Nakano K., Shigeta H., Yamaguchi M., Yoshimori K., Fukui M., Fujii M., Kitagawa Y., Nakamura K., Nakazawa Y., Ienaga K., Ohta M., Nishimura M., Fukui I., Kondo M.:** Formation of crossline as a fluorescent advanced glycation end product in vitro and in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 226, 1996, č. 4, s. 37–41.
- Odani H., Shinzato T., Matsumoto Y., Takai I., Nakai S., Miwa M., Iwayama N., Amano I., Maeda K.:** First evidence for accumulation of protein-bound and protein-free pyrraline in human uremic plasma by mass spectrometry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 224, 1996, č. 1, s. 237–241.
- Onuska K.D., Lahitová N., Čársky J.:** Antimutagenic and bacteriostatic activities of Schiff-base compounds derived from aminoguanidine, semicarbazone and thiosemicarbazone and a copper(II)-coordination complex. *Toxicol. Environ. Chem.*, 57, 1996, s. 163–170.
- Ortwerth B.J., Prabhakaram M., Nagaraj R.H., Linetsky M.:** The relative UV sensitizer activity of purified advanced glycation endproducts. *Photochem. Photobiol.*, 65, 1997, č. 4, s. 666–672.
- Packer L.:** The role of anti-oxidative treatment in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36, 1993, s. 1212–1213.
- Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J.:** Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.*, 19, 1995, č. 2, s. 227–250.
- Pamplona R., Bellmunt M.J., Portero M., Riba D., Prat J.:** Chromatographic evidence for Amadori product formation in rat liver aminophospholipids. *Life Sci.*, 57, 1995, s. 873–879.
- Pongor S., Ulrich P.C., Benesath F.A., Cerami A.:** Aging of proteins: Isolation and identification of a fluorescent chromophore from the reaction of polypeptides with glucose. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 1984, s. 2684–2688.
- Portero-Otin M., Nagaraj R.H., Monnier V.M.:** Chromatographic evidence for pyrraline formation during protein glycation in vitro and in vivo. *Biochim. Biophys. Acta*, 1247, 1995, s. 74–80.
- Rác O., Nistiar F., Sipulová A., Riemerová M.:** Glutathione peroxidase in blood of diabetic and nondiabetic BB rats. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1994, Suppl. 4, s. 207–216.
- Rác O., Vícha T., Pačín J.:** Glykohemoglobín, glykácia bielkovín a diabetes mellitus. *Martin, Osveta* 1989, 243 s.
- Rahbar S.:** Glycosylated hemoglobins. History, biochemistry and clinical implications. *N.Y. State J. Med.*, 80, 1980 a, č. 4, s. 553–557.
- Rahbar S.:** Glycosylated hemoglobins. *Tex. Rep. Biol. Med.*, 40, 1980 b, s. 373–385.
- Ramirez R., Bedoya F.J., Chiara M.D., Sobrino F.:** Inhibitory effect of albumin-derived advanced glycosylation products on PMA-induced superoxide anion production by rat macrophages. *Life Sci.*, 60, 1997, č. 25, s. 2279–2289.
- Ravandi A., Kuksis A., Marai L., Myher J.J., Steiner G., Lewisa G., Kamido H.:** Isolation and identification of glycated aminophospholipids from red cells and plasma of diabetic blood. *FEBS Lett.*, 381, 1996, s. 77–81.
- Requena J.R., Ahmed M.U., Fountain C.W., Degenhardt T.P., Reddy S., Perez C., Lyons T.J., Jenkins A.J., Baynes J.W., Thorpe S.R.:** Carboxymethylethanolamine, a biomarker of phospholipid modification during the maillard reaction in vivo. *J. Biol. Chem.*, 272, 1997, č. 28, s. 17473–17479.
- Sakata S., Takahashi M., Kushida K., Oikawa M., Hoshino H., Denda M., Inoue T.:** The relationship between pentosidine and hemodialysis-related connective tissue disorders. *Nephron*, 78, 1998, č. 3, s. 260–265.
- Sell D.R., Monnier V.M.:** Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. *J. Biol. Chem.*, 264, 1989, č. 36, s. 21597–21602.
- Sell D.R., Nagaraj R.H., Grandhee S., Odetti P., Lapolla A., Fogarty J., Monnier V.M.:** Pentosidine: a molecular marker for the cumulative damage to proteins in diabetes, aging and uremia. *Diabet. Metab. Rev.*, 7, 1991, č. 4, s. 239–251.
- Schleicher E.D., Wagner E., Nerlich A.G.:** Increased accumulation of the glycooxidation product N^ε-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J. Clin. Invest.*, 99, 1997, č. 3, s. 457–468.
- Štefek M., Drozdíková I., Vajdová K.:** The pyridoindole antioxidant stobadine inhibited glycation induced absorbance and fluorescence changes in albumin. *Acta Diabetol.*, 33, 1996, s. 35–40.
- Sullivan R.:** Contributions to senescence: non-enzymatic glycosylation of proteins. *Arch. Physiol. Biochem.*, 104, 1996, č. 7, s. 797–806.

- Thorpe S.R., Baynes J.W.:** Nonenzymatic glycosylation of proteins in vitro and in vivo. S. 370—398. In: Horowitz M.I. (Ed.): The glycoconjugates. Vol. 3. Glycoproteins, glycolipids and proteoglycans, part A. New York—London, Academic Press 1982.
- Vertommen J., Van den Enden M., De Leeuw I.:** Flavonoid treatment reduces glycation and lipid peroxidation in experimental diabetic rats. *Phytoterapy Res.*, 8, 1994, s. 430—432.
- Vitek M.P., Bhattacharya K., Glendening J.M., Stopa E., Vlassara, H., Bucala R., Manogue K., Cerami A.:** Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 1994, s. 4766—4770.
- Vozár J., Čársky J., Mikulecký M., Nosál M.:** Clinical value of glycosylated hemoglobin level determination in patients with diabetes mellitus. *Bratisl. lek. Listy*, 77, 1982, č. 1, s. 12—23.
- Winlove C.P., Parker K.H., Avery N.C., Bailey J.C.:** Interactions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia*, 39, 1996, č. 10, s. 1131—1139.
- Waczulíková I., Čársky J.:** Some physical parameters of biological membrane systems altered by resorcyldene aminoguanidine in respect to diabetes mellitus. S. 36—39. In: Kukuřová E. (Ed.): *Advances in medical Physics, Biophysics and Biomaterials*. Bratislava, Malé centrum 1997.
- Wells-Knecht M.C., Lyons T., McCance D.R., Thorpe S.R., Baynes J.W.:** Age-dependent increase in ortho-tyrosine a methionine sulfoxide in human skin collagen is not accelerated in diabetes — Evidence against a generalised increase in oxidative stress in diabetes. *J. Clin. Invest.*, 100, 1997, č. 4, s. 839—846.
- Wu J.T., Tu M.C., Zhung P.:** Advanced glycation end product (AGE): characterization of the products from the reaction between D-glucose and serum albumin. *J. Clin. Lab. Anal.*, 10, 1996, č. 1, s. 21—34.
- Ziegelhöffer A., Ravingerová T., Styk J., Šeboková J., Waczulíková I., Breier A., Džurba A., Volková K., Čársky J., Turecký L.:** Mechanisms that may be involved in calcium tolerance of the diabetic heart. *Moll. Cell. Biochem.*, 176, 1997, s. 191—198.
- Zu J., Morita J., Nishikawa J., Kashimura N.:** Generation of active oxygen species by some low-molecular weight Amadori rearrangement products under physiological conditions. *Carbohydr. Lett.*, 1, 1996, s. 457—464.

Do redakcie došlo 13.3.1998.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Albe-Fessardová D.: Bolest. Mechanismy a základy léčení.
Praha, Grada Publ. 1998, formát B5, väzba V2, 43 obrázkov, 224 strán, cena 358 Sk.

Vedecká odborná publikácia profesorky Albe-Fessardovej predstavuje prierez celoživotných skúseností tejto svetoznámej vedeckej pracovníčky v oblasti štúdia mechanizmov bolesti. Kniha je takto aj zostavená - každá časť začína súhrnom - zhrnutím podstatných myšlienok kapitoly, pokračuje definíciou problému, jeho začlenením do kontextu sledovanej problematiky a dôsledným zodpovedaním v rámci známych poznatkov. Autorka využíva pri argumentácii vlastné vedecké výsledky, ktoré v mnohých oblastiach znamenajú zásadný prínos k danej oblasti. Autorka prináša aj nové pohľady na možnosti vedeckého výskumu bolesti s využitím zvieracích modelov a využitie získaných poznatkov pri liečení bolesti u ľudí. Napriek tomu, že ide o vedeckú publikáciu, je táto kniha určená aj lekárom, ktorí sa vo svojej praxi stretávajú s problémom liečenia bolesti - a treba uviesť, že bolesť je najčastejší symptóm, ktorý aj u nás privádza pacienta k lekárovi. Na druhej strane stále vieme o bolesti pomerne málo a aj pri liečbe veľmi často využívame skôr skúsenosť ako vedecky podložené postupy. Aj z tohto pohľadu je kniha významným obohatením knižnice lekárov a znamená posun. Z kapitoly knihy okrem úvodu pre prehľad uvádzame kapitoly: Bolest ako špecifické vnímanie a jej receptory, Nervové vlákna, vznik a vedenie nervových informácií, Miecha ako sprostredkovateľ nocicepčných a termických informácií, Prepojovanie

bolestivých informácií z končatín, tela a hlavy v mozgovom kmeni a talame, Úloha mozgovej kôry a talamických spojov pri evaluácii bolestivých informácií, Zvláštnosti útrobných bolestí, Modulácia bolestivých informácií, Bolest - obranný mechanizmus a bolesť - choroba, Animálne modely ľudských bolestí. Z knihy cítim, že je to súbor prác autorky, ktoré teda nepodávajú ucelené poznatky o súčasnom stave v oblasti štúdia bolesti, autorka ani neuvádza najnovšie poznatky na subcelulárnej a molekulárnej úrovni. Kniha je však veľmi dobrým východiskovým prehľadom k štúdiu bolesti a je cenným príspevkom v tejto oblasti aj na našom knižnom trhu.

Kniha končí závermi, v ktorých autorka zhŕňa podstatné poznatky a závery. Oceňujem vynikajúco spracovaný slovník odborných výrazov, ktorý je dôsledne prepracovaný a odpovedá stručne a jasne každému čitateľovi (najmä nelekárovi) na neznáme pojmy uvedené v texte a tak robí knižku zrozumiteľnú aj pre širší okruh záujemcov. Ako každá vedecká publikácia aj táto je vybavená podstatnými citovanými prácami a vecným indexom.

V závere chcem vyzdvihnúť skvelý preklad prof. MUDr. R. Rokytu, DrSc., ktorý knihu poznámkami prekladateľa aktualizoval, pričom udržal náročný, ale zrozumiteľný myšlienkový zámer autorky.

Odporúčam knihu do pozornosti všetkým lekárom, ktorí chcú prekročiť prah liečebných schém a odporučených postupov a majú silu a chuť popasovať sa s novým a zložitým problémom.

M. Bernadič