

ALPHA₂-MACROGLOBULIN LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

TURECKÝ L., ¹KUPČOVÁ V., ¹SZÁNTOVÁ M.

ALFA₂-MAKROGLOBULÍN V SÉRE PACIENTOV S DIABETES MELLITUS

Abstract

Turecky L, Kupcova V, Szantova M:
Alpha₂-macroglobulin Levels in Patients with Diabetes Mellitus
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (1): 25–27

Human α_2 -macroglobulin, a plasma glycoprotein, traps and inhibits proteolytic enzymes which participate in inflammation and homeostasis. There is no doubt about the significant role of α_2 -macroglobulin in immunoregulatory processes. The aim of the present study was to investigate the levels of α_2 -macroglobulin in patients with diabetes mellitus and to investigate whether an association exists between α_2 -macroglobulin level and the type of diabetes (type I or type II) or α_2 -macroglobulin and diabetic complications.

The patient population consisted of 48 patients with diabetes mellitus type I (average age 36,5 years) and 50 patients with diabetes type II (average age 55,3 years). Patients were divided into three groups according to the presence of complications (group I – patients without complications, group II – patients with diabetic retinopathy, group III – patients with several complications). α_2 -macroglobulin was determined by electroimmunoassay according to Laurell.

α_2 -macroglobulin levels were significantly raised in group of diabetics type I (3190 mg/l vs. 1880 mg/l). In the group of diabetics type II α_2 -macroglobulin levels are within the normal range (2030 mg/l vs. 1880 mg/l). After dividing of diabetics according to the presence of diabetic complications, α_2 -macroglobulin levels in patients with diabetic complications were significantly higher than in the group of diabetics without complications (3180 mg/l vs. 2040 mg/l). The possible explanations of elevated α_2 -macroglobulin levels in diabetics and possible participation of elevated α_2 -macroglobulin in the development of diabetic angiopathy are discussed. (Fig. 2, Ref. 14.)

Key words: α_2 -macroglobulin, diabetes mellitus, diabetic complications, diabetic microangiopathy.

Abstrakt

Turecký L., Kupčová V., Szántová M.:
Alfa₂-makroglobulín v sére pacientov s diabetes mellitus
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 1, s. 25–27

α_2 -makroglobulín je plazmatický glykoproteín inhibujúci väčšinu cirkulujúcich endoproteináz. Zároveň je to bielkovina s imunomodulačnými vlastnosťami. Cieľom našej práce bolo vyšetriť hladiny α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetes mellitus v závislosti od typu diabetu, ako aj sledovať možnú závislosť medzi hladinou α_2 -makroglobulínu a výskytom neskorých komplikácií diabetu.

Vyšetrovaný súbor diabetikov tvorilo 48 pacientov s diabetes mellitus I. typu (priem. vek 36,5 roka) a 50 pacientov s diabetom II. typu (priem. vek 55,3 roka). Pacienti boli rozdelení do troch skupín podľa prítomnosti, resp. neprítomnosti komplikácií (I – skupina bez komplikácií, II – skupina s diabeticou retinopatiou, III – skupina s viacerými komplikáciami). Hladinu α_2 -makroglobulínu sme vyšetrovali elektroimunodifúziou podľa Laurella. Výsledky uvádzame ako priemery \pm SEM.

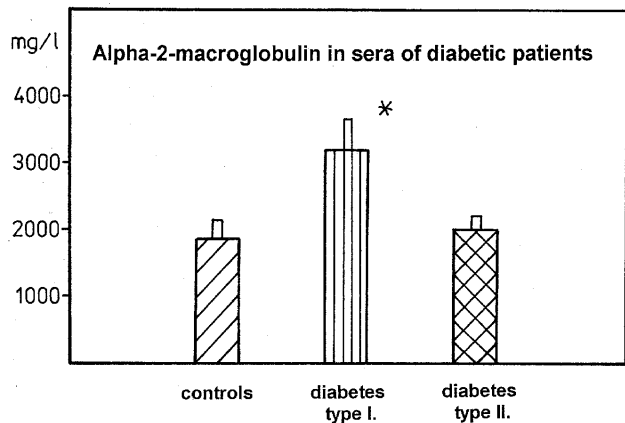
Ako ukázali naše výsledky, α_2 -makroglobulín bol oproti kontrolám štatisticky výrazne zvýšený u pacientov s diabetom I. typu (3190 mg/l vs. 1880 mg/l). Pri rozdelení pacientov podľa komplikácií boli štatisticky významne vyššie hodnoty u pacientov s mikroangiopatiou (3180 mg/l vs. 2040 mg/l) ako u pacientov bez komplikácií. Medzi skupinou pacientov s jednou komplikáciou a skupinou pacientov s viacerými komplikáciami nebol štatisticky významný rozdiel. Diskutujeme o možných príčinách zvýšenia hladiny α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetes mellitus I. typu, ako aj o možnej úlohe α_2 -makroglobulínu pri vývoji diabetickej angiopatie. (Obr. 2, lit. 14.)

Kľúčové slová: α_2 -makroglobulín, diabetes mellitus, komplikácie diabetu, diabetickej mikroangiopatia.

The Institute of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava, and ¹IIIrd Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: L. Turecký, MD, PhD, Ústav lekárskej chémie LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovakia
Phone: +421.7.59357 295, Fax: +421.7.53957 557, laco53@hotmail.com

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a ¹III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave



Obr. 1. Hladiny α_2 -makroglobulínu u kontrol a u pacientov s diabetes mellitus I. a II. typu. * štatisticky významný rozdiel oproti kontrolnému súboru.

Fig. 1. Serum α_2 -macroglobulin levels in controls and patients with diabetes type I and type II. * significantly different from control group.

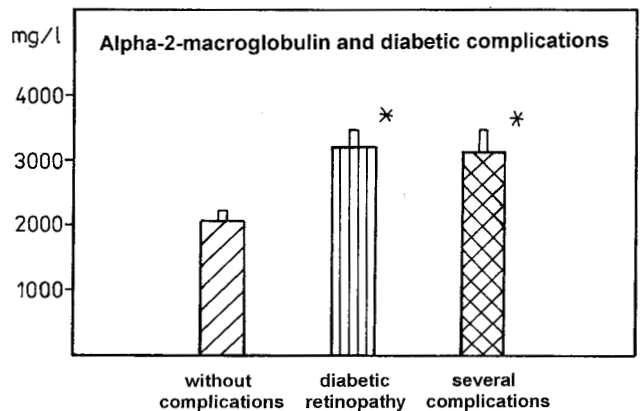
Diabetes mellitus je choroba látkovej premeny vznikajúca ako dôsledok relatívneho alebo absolútneho nedostatku inzulínu. Ide o relatívne časté ochorenie postihujúce približne 3 % celkovej populácie. Podľa epidemiologickej štúdie Mojta a spol. (1997) je výskyt diabetu na Slovensku 4,01 % celkovej populácie. Pacienta s diabetom ohrozujú najmä neskoré komplikácie diabetu (mikroangiopatia a makroangiopatia), ktoré sa vyvíjajú pri záhlavom priebehu ochorenia.

α_2 -makroglobulín je glykoproteín krvnej plazmy s m.h. okolo 725 000 daltonov. Je zložený zo štyroch identických podjednotiek spojených po dvoch do párov disulfidovými väzbami, pričom tieto páry sa potom viažu navzájom nekovalentnými väzbami (Feldman a spol., 1985). α_2 -makroglobulín pôsobí ako inhibítor väčšiny cirkulujúcich endoproteináz (Harpel, 1979), pričom jedna molekula makroglobulínu viaže dve molekuly proteináz. Okrem antiproteázovej aktivity je α_2 -makroglobulín hlavným zinok-viažúcim proteínom v krvnej plazme. Ukazuje sa, že α_2 -makroglobulín by mohol mať aj imunomodulačné účinky (Wagner a Wagnerová, 1977; Heumann a Vischer, 1988). Zmeny plazmatických hladín α_2 -makroglobulínu boli opísané pri viacerých ochoreniach. V literatúre sa stretávame s niekoľkými prácami opisujúcimi vzostup hladiny tejto bielkoviny u pacientov s diabetes mellitus (Pozzilli a spol., 1980; Pozzilli a Sensi, 1984; Zimmermann a spol., 1996).

V našej práci sme vyšetrovali hladiny α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetes mellitus, pričom sme sa sústredili na možné rozdiely medzi pacientmi s diabetom I. typu a diabetom II. typu. Naším cieľom bolo aj sledovanie prípadných zmien α_2 -makroglobulínu vo vzťahu k neskorým komplikáciám diabetu (diabetická angiopatia).

Súbor pacientov a metódy

Vyšetrovaný súbor tvorilo 98 pacientov s diabetes mellitus (48 pacientov s DM I. typu, priemerný vek 36,5 roka a 50 pacientov s DM II. typu, priemerný vek 55,3 roka). Kontrolný súbor tvorilo 40 zdravých darcov krvi (priemerný vek 34,7 roka). U pacientov



Obr. 2. Hladiny α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetom bez komplikácií a s komplikáciami. * štatisticky významný rozdiel oproti diabetikom bez komplikácií.

Fig. 2. Serum α_2 -macroglobulin levels in patients with diabetic complications and in diabetics without complications. * significantly different from diabetics without complications.

s diabetes mellitus sme hodnotili aj prítomnosť diabetických komplikácií (diabetická mikroangiopatia a makroangiopatia), pričom sme pacientov rozdelili do troch skupín: a) diabetici bez komplikácií, b) diabetici s diabetickou retinopatiou, c) diabetici s viacerými komplikáciami.

Hladiny α_2 -makroglobulínu sme vyšetrovali v sére metódou elektroimunodifúzie podľa Laurella (1972) s použitím monošpecifického antiséra SwAHU-A₂M (ÚSOL Praha) a štandardného séra ORDT 06/07, Behringwerke AG, Marburg, SRN.

Výsledky udávame ako aritmetické priemery \pm stredná chyba priemeru (SEM). Významnosť rozdielov sme hodnotili pomocou Wilcoxonovho testu.

Výsledky

V súbore pacientov s diabetes mellitus sme zistili hladiny α_2 -makroglobulínu vyššie ako v sére zdravých kontrol. Po rozdelení súboru diabetikov na pacientov s diabetes mellitus I. typu (IDDM) a pacientov s diabetom II. typu (NIDDM) sa ukázalo, že ku štatisticky významnému zvýšeniu hladiny vyšetrovanej bielkoviny dochádzalo v súbore pacientov s IDDM (3190 mg/l vs. 1880 mg/l). Hladiny α_2 -makroglobulínu u pacientov s NIDDM neboli štatisticky významne odlišné od hodnôt v kontrolnom súbore (2030 mg/l vs. 1880 mg/l).

Pri rozdelení súboru diabetikov podľa prítomnosti, resp. neprítomnosti komplikácií, boli hladiny α_2 -makroglobulínu štatisticky významne vyššie u pacientov s diabetickou angiopatiou (3180 mg/l vs. 2040 mg/l), pričom medzi pacientmi s jednou komplikáciou a pacientmi s viacerými komplikáciami neboli štatisticky významný rozdiel (3230 mg/l vs. 3140 mg/l).

Diskusia

Ako ukázali výsledky našej štúdie, u pacientov s diabetes mellitus I. typu dochádzalo ku štatisticky významnému zvýšeniu

hladiny α_2 -makroglobulínu. Tento nález je v zhode s výsledkami Pozzillioho a Sensiho (1984) a Roberts a spol. (1986), ktorí takisto zistili vzostup hladiny α_2 -makroglobulínu v sére pacientov s diabetom I. typu. Pri rozdelení pacientov podľa prítomnosti, resp. neprítomnosti vaskulárnych komplikácií diabetu sa ukázalo, že pacienti s neskorými komplikáciami diabetu mali hladinu α_2 -makroglobulínu vyššiu ako pacienti bez komplikácií. Back a spol. (1985) podobne zistili štatisticky významne vyššie hodnoty α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetickou nefropatiou ako u pacientov bez nefropatie.

Nevyriešenou otázkou ostáva mechanizmus zvýšenia hladiny tejto plazmatickej bielkoviny. α_2 -makroglobulín u človeka nepatrí medzi reaktanty akútnej fázy, takže zmeny jeho hladiny nesúvisia s touto skupinou bielkovín. Roberts a spol. (1986) nezistili žiadnu koreláciu medzi hladinou glykovaného hemoglobínu a hladinou α_2 -makroglobulínu, takže sa nedá uvažovať o nejakej priamej súvislosti medzi zmenou hladiny tejto bielkoviny a neenzýmovou glykáciou.

V súvislosti so skutočnosťou, že hodnoty α_2 -makroglobulínu sa zvyšujú u pacientov s I. typom diabetu, u ktorých majú dôležitú úlohu imunopatologické mechanizmy vo vývoji ochorenia, sa zdá zaujímavý poznatok, že α_2 -makroglobulín je bielkovinou s imunomodulačnými účinkami. Dokázal sa jej inhibičný účinok na nešpecifickými mitogénmi aktivovanú proliferáciu ľudských lymfocytov (Rastogi a Clausen, 1985), ako aj inhibičný účinok na aktiváciu T-lymfocytov špecifickými antigénmi (Heumann a Vischer, 1988). Je možné, že zvýšenie hladiny α_2 -makroglobulínu v sére pacientov s diabetom I. typu, u ktorých sa aktivujú T-lymfocyty, by mohlo byť regulačnou odpoveďou organizmu snažiacou sa inhibovať expanziu aktivovaných T-lymfocytov.

Určité možnosti pre vysvetlenie zmien hladiny α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetom I. typu poskytujú aj nedávne zistenia Norazmiho a spol. (1995), ktorí zistili zhodu v sekvencii aminokyselín na určitých úsekoch molekuly α_2 -makroglobulínu a glutamátdekarboxylázy (GAD₆₅ a GAD₆₇), ktorá je dobre definovaným antigénom rozpoznávaným autoprotilátkami u pacientov s IDDM (Baekkeskov a spol., 1990). Je možné, že by mohlo dochádzať ku skříženej reaktivite autoprotilátok proti GAD s α_2 -makroglobulínom, čo by mohlo spôsobiť zmenu v sérovej koncentrácii tohto proteínu.

Otvoreným ostáva aj problém vzťahu α_2 -makroglobulínu k rozvoju diabetickej angiopatie. Je známe, že hemoreologické poruchy môžu urýchľovať rozvoj diabetickej mikroangiopatie (Othmane a spol., 1989). Mikrocirkulácia je výrazne ovplyvnená viskozitou plazmy a agregabilitou erytrocytov, pričom tieto parametre závisia aj od spektra plazmatických bielkovín. Obzvlášť proteíny s veľkou molekulou, ako napr. fibrinogén, α_2 -makroglobulín a IgM, ovplyvňujú viskozitu krvi a agregabilitu erytrocytov. Zimmermann a spol. (1996) zistili výraznú koreláciu medzi agregáciou erytrocytov a hladinou α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetickou nefropatiou. Je teda možné, že zvýšenie hladiny α_2 -makroglobulínu v sére diabetikov by sa mohlo prostredníctvom zmien hemoreologických parametrov zúčastňovať na vývoji cievnych komplikácií u pacientov s diabetes mellitus I. typu.

Pretože α_2 -makroglobulín bol zvýšený najmä u tých pacientov s IDDM, u ktorých sa rozvinula diabetická angiopatia, bolo by možno vhodné využiť sledovanie hladiny α_2 -makroglobulínu u pacientov s diabetom I. typu ako parametra poukazujúceho na rozvoj diabetických komplikácií.*

Literatúra

Back S.A., Lorenzi M., Alhadeff J.A.: Altered isoelectric focusing of α_2 -macroglobulin from plasma of patients with diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta*, 150, 1985, s. 21–29.

Baekkeskov S., Aanstoet H.J., Christgau S.: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 347, 1990, s. 151–156.

Feldman S.R., Gonias S.L., Pizzo S.V.: Model of α_2 -macroglobulin structure and function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 1985, s. 5700–5704.

Harpel P.C.: α_2 -macroglobulin. S. 385–399. In: Bing D.H. (Ed.): *The chemistry and physiology of the human plasma proteins*. New York, Pergamon Press 1979.

Heumann D., Vischer T.L.: Immunomodulation by α_2 -macroglobulin and α_2 -macroglobulin-proteinase complexes: the effect on the human T lymphocyte response. *Europ. J. Immunol.*, 18, 1988, s. 755–760.

Laurell C.B.: Electroimmunoassay. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 29, 1972, Suppl. 124 s. 21–37.

Mojto V., Vozár J., Kolesár P.: Epidemiology of diabetes mellitus and health care for patients in the Slovak Republic. *Av. Diabetol.*, 13, 1997, s. 49–50.

Norazmi M.N., Peakman M., Vergani D., Baum H.: Shared amino acid sequences between glutamic acid decarboxylase 65 and 67 and alpha-2-macroglobulin. A focus for cross-reactive autoantibodies? *Diabetologia*, 38, 1995, s. 874–875.

Othmane A., Bitbol M., Snabre P., Mills P., Grimaldi A., Bosquet F.: Red-cell aggregation in insulin-dependent diabetes. *Clin. Hemorheol.*, 9, 1989, s. 281–295.

Pozzilli P., Sensi M.: Alpha-2-macroglobulin levels in type 1 diabetes at diagnosis and in subjects at risk for the disease. *IRCS Med. Sci.*, 12, 1984, s. 947–948.

Rastogi S.C., Clausen J.: Kinetics of inhibition of mitogen-induced proliferation of human lymphocytes by α_2 -macroglobulin in serum-free medium. *Immunobiol.*, 169, 1985, s. 37–44.

Roberts R.C., Hall P.K., Nikolai T.F., McKenzie A.K.: Reduced trypsin binding capacity of α_2 -macroglobulin in diabetes. *Clin. Chim. Acta*, 154, 1986, s. 85–101.

Wagner A., Wagnerová M.: Význam imunoregulatívneho α_2 -makroglobulínu ve zdraví a nemoci. *Čas. Lék. čes.*, 116, 1977, s. 580–583.

Zimmermann J., Schramm L., Wanner C., Mulzer E., Henrich H.A., Langer R., Heidbreder E.: Hemorheology, plasma protein composition and vonWillebrand factor in type I diabetic nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 46, 1996, s. 230–236.

Do redakcie došlo 4.5.1998.

*Technická spolupráca E. Hederová