

## CARNOSINE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

GAYOVA E, KRON I, SUCHOZOVA K, PAVLISAK V, FEDURCO M, NOVAKOVA B

### KARNOZÍN U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS TYPU I

#### Abstract

Gayova E, Kron I, Suchozova K, Pavlisak V, Fedurco M, Novakova B:  
Carnosine in patients with diabetes mellitus type I  
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (9): 500–502

Examination of carnosine in patients with diabetes mellitus type I, showed that the plasma levels of carnitine were non significantly increased compared to the levels in healthy population, while the levels in red cells were decreased. Lowered levels of carnosine in red cells could point out similar deficit in other cells. Due to low levels in cells carnosine is less available for metabolic processes, like antioxidant reactions and its participation in antioxidants defense reactions is limited non-enzymatic glycosylation of proteins. Therefore it should be supplemented. (Tab. 1, Fig. 1, Ref. 15.)

**Key words:** carnosine, diabetes mellitus.

Karnozín ( $\beta$ -alanyl-L-histidín) je dipeptid, ktorý sa nachádza v kostrovom svalu, v mozgu a myokarde. U zvierat sa karnozín zistí v svalu ošípaných, hovädzieho dobytku, kôz, ale aj moriek (Decker, 1995). Patrí medzi dipeptidy obsahujúce histidín, ku ktorým patrí aj anserín. Obe látky sa dnes zaradujú medzi antioxidanty (Boldyrev a spol., 1987, 1988, 1997). Antioxidačný mechanizmus karnozínu sa vysvetľuje chelatovaním kovu (Kohen a spol., 1988). V experimentoch sa zistilo, že karnozín inhibuje oxidáciu lipidov, ktorá je katalyzovaná železom, a oxidáciu hemoglobínu, ktorá je aktivovaná peroxidom vodíka. Karnozín účinne znižuje aj aktivitu singletového kyslíka, ale aj lipoxygenázy, či hydroxylových radikálov (Boldyrev a spol., 1997; Klebanov a spol., 1997; Kohen, 1988).

V tenkom čreve sa karnozín absorbuje špecifickým aktívnym transportným systémom v membránach buniek kefkového lemu, dostáva sa do krvi a ďalej sa transportuje do obličiek, pečene a svalov. Absorbovaný karnozín sa využíva v periférnom tkanive, alebo sa hydrolyzuje karnozinázou (karnozináza sa nachádza v krvi,

#### Abstrakt

Gayová E., Kron I., Suchožová K., Pavlišák V., Fedurco M., Nováková B.:  
Karnozín u pacientov s diabetes mellitus typu I  
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 9, s. 500–502

Vyšetrovaním hladín karnozínu v plazme u pacientov s diabetes mellitus typu I sme zistili, že sú v porovnaní so zdravou populáciou nesignifikantne zvýšené, kým v erytrocytoch sú znížené. Vylučovanie karnozínu močom bolo u chorých znížené, ale tubulárna reabsorpcia karnozínu bola zvýšená. Znížené hladiny karnozínu v erytrocytoch môžu poukazovať aj na jeho deficit v iných bunkách. Pri nízkych hladinách v bunkách je karnozín menej dostupný pre metabolické pochody, a preto jeho účasť v antioxidačných obranných reakciách organizmu a pri neenzymatickej glykozylácii bielkovín je limitovaná a poukazuje na potrebu náhrady. (Tab. 1, obr. 1, lit. 15.)

**Kľúčové slová:** karnozín, diabetes mellitus.

obličkách, pečeni a mozgu) na  $\beta$ -alanín a histidín a metabolizuje sa v obličkách, pečeni a mozgu (Jackson a spol., 1991). Schopnosť karnozínu znižovať oxidáciu LDL-cholesterolu chelatovaním iónov medi naznačuje, že karnozín by mohol zabrániť rozvoju aterosklerózy. Doteraz nie je však známe, či sa antioxidačný účinok karnozínu uplatňuje aj pri onkologických chorobách. V experimente sa po podaní karnozínu znížil rast malígnych buniek pri karcinóme prsníka (Decker, 1995). Karnozín sa použil aj pri liečbe Alzheimerovej choroby (Munch, 1997), lebo podobne ako aminoguanidíny môže inhibovať tvorbu AGE (koncové produkty pokročilej neenzymovej glykácie) (Demarchis, 1997), ktoré sa tvoria pri diabete a poškodzujú štruktúry ciev obličiek a iných orgánov (Šebeková a spol., 1998). Novšie sa zistilo, že karnozín moduluje koncentrácie intracelulárneho  $\text{Ca}^{2+}$ , a tak aj kontraktibilitu srdcového či kostrového svalu (Batrukova a spol., 1997; Zalogova a spol., 1997; Zapatsudo a spol., 1997). Z metabolických účinkov karnozínu vyplývajú aj možnosti jeho využitia v klinickej medicíne pri ateroskleróze, rakovine, cukrovke a gastrointes-

Ist Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Safarikensis University, Kosice, Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Safarikensis University and University Hospital, Kosice, and Health Centre Sever, Kosice

**Address for correspondence:** E. Gayova, Ist Dpt of Internal Medicine LF UPJS, Trieda SNP 1, SK- 040 01 Kosice, Slovakia.  
Phone/Fax: +421.95.6435 464, Internet: interna1.ke@mailbox.sk

I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika v Košiciach, Ústav lekárskej chémie a biochémie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika a Fakultnej nemocnice v Košiciach, a Poliklinika Sever v Košiciach  
**Adresa:** MUDr. E. Gayová, I. interná klinika LF UPJS a FNsP, Trieda SNP 1, 040 01 Košice.

**Tab. 1. Carnosine levels in plasma, urine and erythrocytes.**  
**Tab. 1. Karnozín v plazme, v moči a v erythrocytoch.**

Parameter	Patients Pacienti		Controls Kontroly		p
	n	mean±SD priemer±SD	n	mean±SD priemer±SD	
Car Pl (μmol/l)	26	78,77±49,26	23	71,09±26,18	NS
Car U (μmol/24 h)	31	242,23±100,26	14	567,15±637,33	0,05
Car Er (μmol/g Hb)	32	0,65±0,50	27	1,17±0,72	0,01
Car TR (%)	24	96,05±4,38	14	82,01±21,78	0,01

Legenda: Car Pl-karnozín v plazme, Car U – karnozín v moči/24 hod., Car Er – karnozín v erythrocytoch, Car TR – tubulárna reabsopcia karnozínu.

Legend: Car- carnosine, Car Pl- plasma carnosine, Car U – urinary excretion of carnosine /24 hour, Car TR -tubular reabsorption of carnosine.

tinálnych ochoreniach (Yoshikawa, 1991). V našej práci sme vyšetrili koncentrácie karnozínu v plazme, v erythrocytoch a v moči u pacientov s diabetes mellitus typu I. Cieľom našej práce bolo posúdiť vzťahy medzi nimi a porovnať ich s koncentraciami kontrolnej skupiny.

#### Materiál a metódy

Súbor tvorí 33 chorých (15 mužov a 18 žien) s diabetes mellitus typu I. Priemerný vek súboru bol 39,4±13,8 roka. Výsledky sme porovnávali s kontrolnou skupinou zdravých ľudí. Karnozín v plazme, v moči a v erythrocytoch sme vyšetrovali na automatickom analyzátore aminokyselín firmy Mikrotechna Praha. Hodnoty karnozínu v plazme uvádzame v μmol/l, v moči sme prepočítali v μmol/24 h a koncentrácie karnozínu v erythrocytoch sme vyjadřili v μmol/g Hb. Dĺžka trvania diabetu bola priemerne 13,0±9,7 roka. Renálne funkcie sme hodnotili klírensom endogénneho kreatinínu. Priemerná výška glomerulovej filtrácie v súbore bola 1,53±0,52 ml/s.

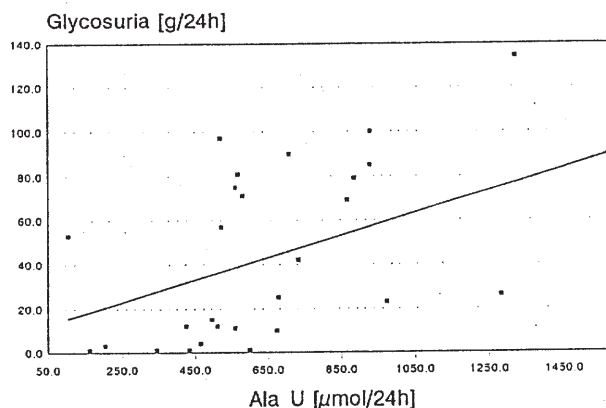
#### Výsledky

Koncentrácie karnozínu v plazme u pacientov s DM I. typu neboli v porovnaní s kontrolnou skupinou signifikantne zmenené. U chorých však koncentrácie karnozínu v erythrocytoch boli významne nižšie ( $p < 0,01$ ) (tab. 1). Zistili sme aj nižšie močové koncentrácie ( $p < 0,05$ ) a vyššiu tubulárnu reabsopciu karnozínu ( $p < 0,01$ ). Koreláciu medzi karnozínom v moči/24 h a glykozúriou sme nepozorovali, našli sme však lineárnu závislosť medzi glykozúriou a alanínom v moči ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,448$ ) (obr. 1).

#### Diskusia

Pri vyšetrovaní chorých s DM I. typu sme pozorovali nižšie koncentrácie karnozínu v erythrocytoch, ale nezmenené plazmatické koncentrácie karnozínu. Výsledky by mohli poukazovať aj na pokles karnozínu v ďalších bunkách organizmu. Nižšia exkrécia a vyššia tubulárna reabsopcia karnozínu naznačujú snahu organizmu šetriť tento esenciálny dipeptid. Obličky sú hlavným mies-

Correlation:  $r = 0,448$ ,  $n = 28$ ,  $p < 0,01$



**Fig. 1. Correlation between glycosuria and alanine levels in urine.**  
**Obr. 1. Korelácia medzi glykozúriou a alanínom v moči.**

tom katabolizmu karnozínu. Či sa vylučuje karnozín v nezmenenej forme, alebo sa štiepi na základné zložky histidín a β-alanín, treba ešte objasniť. Pozitívna korelácia medzi glykozúriou a alanínom v moči, ktorú sme zistili v našom súbore chorých, by skôr poukazovala na druhú možnosť konečného metabolického pochodu. Stav zásob karnozínu v organizme najlepšie odrážajú jeho koncentrácie v svalu. V klinickej praxi sa pre posúdenie metabolizmu karnozínu najvýhodnejšie zdá stanovenie koncentrácií v erythrocytoch. Vyšetrenie v plazme je menej presné, pretože sa štiepi karnozinázou, a preto treba klírens aj frakčnú exkrécii karnozínu posudzovať opatrnejšie. Nepriamo na to poukazujú aj výsledky našich chorých, keď pokles karnozínu u pacientov s DM I. typu sme našli v porovnaní s kontrolnou skupinou iba pri jeho stanovení v erythrocytoch. Pri nízkych koncentráciách v bunkách je karnozín menej dostupný pre metabolické pochody, a preto jeho účast v antioxidačných obranných reakciách organizmu aj pri neenzymatickej glykozylácií bielkovín je limitovaná. Je možné, že suplementácia karnozínu a dosiahnutie fyziologických koncentrácií karnozínu by mohlo byť efektívne pri vývoji niektorých chronických komplikácií diabetu, alebo ako prevencia tkanivového poškodenia pred voľnými radikálmi, ako to opisujú Drgová a spol. (1998).

#### Literatúra

**Batrukova M.A., Rubtsov A.M.:** Histidine-containing dipeptides as endogenous regulators of the activity of sarcoplasmic reticulum Ca-release channels. *Biochim. Biophys. Acta*, 1324, 1997, s. 142–150.

**Boldyrev A.A., Dupin A.M., Bunin A.Y., Babizhaev M.A., Severin S.E.:** The antioxidative properties of carnosine, a natural histidine containing dipeptide. *Biochem. Int.*, 15, 1987, s. 1105–1113.

**Boldyrev A.A., Dupin A.M., Pindel E.V., Severin S.E.:** Antioxidative properties of histidine-containing dipeptides from skeletal muscles of vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol.*, 89B, 1988, s. 245–250.

**Boldyrev A.A., Stvolinsky S.L., Tyulina O.V., Koshelev V.B., Hori N., Carpenter D.O.:** Biochemical and physiological evidence that carnosine is an endogenous neuroprotector against free radicals. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 17, 1997, s. 259–271.

- Decker E.A.:** The role of phenolics, conjugated linoleic acid, carnosine, and pyrroloquinoline quinone as nonessential dietary antioxidants. *Nutr. Rev.*, 53, 1995, s. 49–58.
- Demarchis S., Melcangi R.C., Modena C., Cavaretta I., Peretto P., Agresti C., Fasolo A.:** Identification of the glial cell types containing carnosine-related peptides in the rat brain. *Neurosci. Lett.*, 237, 1997, s. 37–40.
- Drgová A., Dobrota D., Kukley M., Mézešová V.:** Protective effect of carnosine on brain phospholipids during global cerebral ischemia in rats. *Chem Papers*, 52, 1998, s. 481.
- Jackson M.C., Kucera C.M., Lenney J.F.:** Purification and properties of human serum carnosinase. *Clin. Chim. Acta*, 196, 1991, s. 193–206.
- Klebanov G.I., Teselkin Y.O., Babenková I.V., Popov I.N., Levin G., Tyulina O.V., Boldyrev A.A., Vladimirov Y.A.:** Evidence for a direct interaction of superoxide anion radical with carnosine. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 43, 1977, s. 99–106.
- Kohen R., Yamamoto Y., Cundy K.C., Ames B.N.:** Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 1988, s. 3175–3179.
- Munch G., Mayer S., Michaelis J., Hipkiss A.R. et al.:** Influence of advanced glycation end-products and AGE-inhibitors on nucleation-dependent polymerization of beta-amyloid peptide. *Biochim. Biophys. Acta*, 1360, 1997, s. 17–29.
- Sebeková K., Schinzel R., Ling H., Simm A., Xiang G., Gekle M., Múch G., Vamvakas S., Heidland A.:** Advanced glycated albumin impairs protein degradation in the kidney proximal tubules cell line LLC-PK1. *Cell. mol. Biol.*, 44, 1998, s. 1051–1060.
- Yoshikawa T., Naito Y., Tanigawa T., Yoneta T., Kondo M.:** The antioxidant properties of a novel zinc-carnosine chelate compound, N-3-aminopropionyl-L-histidinato zinc. *Biochim. Biophys. Acta*, 1115, 1991, s. 15–22.
- Zaloga G.P., Roberts P.R., Black K.W., Lin M., Zapatsudo G., Sudo R.T., Nelson T.E.:** Carnosine is a novel peptide modulator of intracellular calcium and contractibility in cardiac cells. *Amer. J. Physiol.*, 41, 1997, s. H462–H468.
- Zapatasudo G., Sudo R.T., Lin M., Nelson T.E.:** Calcium – sensitizing function for dipeptide carnosine in skeletal muscle contractibility. *Cell. Physiol. Biochem.*, 7, 1997, s. 81–92.

Received May 4, 1999.

Accepted July 9, 1999.