Glykované proteiny

Článek byl doporučen ke studiu

×

Tento článek doporučil ke studiu pedagog lékařské fakulty:

 MUDr. Martin Vejražka, PhD. (e-mail) -- redakce WikiSkript

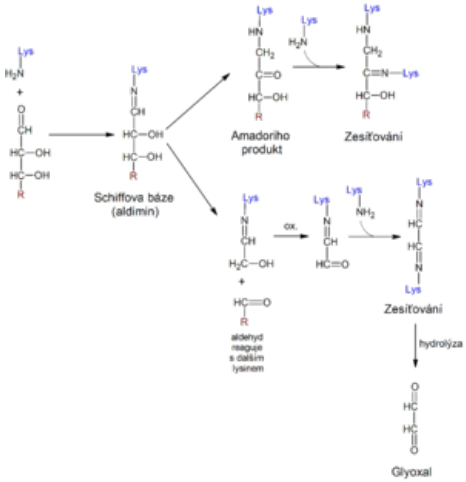
Zjednodušili jsme význam „zelené fajfky“! Více se dozvíte v tomto článku.

Přímým důsledkem zvýšené hladiny cukru v krvi je jeho intenzivní vazba na proteiny, jež je podstatou **neenzymové glykace**. Proces glykace je podmíněn přítomností volných aminoskupin v molekule proteinů.

Rychlost glykace je ovlivňována především koncentrací glukózy a dobou jejího působení. Probíhá i u zdravých jedinců. Glykace se uskutečňuje na všech sérových proteinech a vede ke vzniku glykovaných derivátů. Glykovány jsou jak rozpustné, tak strukturní bílkoviny.

Neenzymová glykace probíhá v několika fázích tzv. **Maillardovy reakce**.

- Sled glykačních reakcí zahajuje aldehydová skupina redukujícího cukru, která se váže na aminoskupinu proteinu. Vzniká **labilní aldimin** typu **Schiffovy báze** (*časné produkty glykace*). Tvorba Schiffovy je rychlá, rovnováhy dosáhne během několika hodin. Tato reakce je reverzibilní.
- Schiffova báze pak pomalu, během několika dní, podléhá chemickému přesmyku. Vzniká stabilnější *přechodný produkt glykace*, tzv. **Amadoriho produkt**, který má charakter **ketoaminu**. Vzniká přitom ketoskupina na druhém uhlíku cukru, která je charakteristická pro fruktózu. Koncentraci vzniklých **fruktózaminů** můžeme stanovit reakcí s nitrotetrazoliovou modří (viz níže). Amadoriho produkty jsou rovněž **do jisté míry reverzibilní**, i když rovnováha je značně posunuta ve směru jejich tvorby. Ustáleného stavu je dosaženo za několik týdnů. Množství ketoaminů lze snížit normalizací glykémie.
- Ze Schiffovy báze se také může odštěpit aldóza, která je o dva uhlíky kratší než původní cukr navázaný na bílkovinu. Na bílkovině zůstává navázaný dvouuhlíkatý zbytek, který se dále oxiduje a reaguje s další aminoskupinou bílkoviny. Výsledkem řetězce dalších reakcí je tvorba vysoce reaktivních dialdehydů typu glyoxalu.
- Amadoriho produkty jsou reaktivní látky. Za týdny a měsíce nezávisle na přítomnosti glukózy vznikají z Amadoriho produktů reakcemi především s proteiny s dlouhou životností (např. kolagen, elastin, myelin nervů) **pokročilé produkty glykace** (*advanced glycation end-products*, **AGE**). Tyto procesy jsou **ireverzibilní**.



Hlavní kroky neenzymové glykace proteinů a tvorby aldehydů typu glyoxalu

Neenzymová glykace při dlouhodobě trvající hyperglykémii je jednou z příčin poškození tkání některých orgánů u pacientů s diabetes mellitus.

Stanovení produktů glykace Amadoriho typu je vhodným ukazatelem dlouhodobé koncentrace glukózy a poskytuje **nepřímou informaci o průběhu glykémií v časovém období, které odpovídá biologickému poločasu bílkoviny**. Běžně se stanovuje **glykovaný hemoglobin** a **glykované proteiny**.

Stanovení glykovaného hemoglobinu a glykovaných proteinů se využívá pro kontrolu diabetes mellitus a pro diagnostiku trvalé hyperglykémie. Ze zvýšených hodnot glykovaných derivátů vyplývá, že v průběhu uplynulých týdnů převažovaly u pacienta zvýšené hodnoty glukózy v krvi a že diabetes mellitus nebyl dostatečně kompenzován.

Glykovaný hemoglobin

Glykovaný hemoglobin (**HbA_{1c}**) je považován za **nejlepší způsob dlouhodobé kontroly koncentrace glukózy u diabetiků**. Koncentrace glykovaného hemoglobinu informuje o hodnotách glykémie v předchozích 2–3 měsících (doba životnosti erytrocytu). Stanovuje se chromatografickými nebo imunochemickými metodami.

Hodnocení koncentrace glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) u diabetiků

Kompenzovaný DM	≤ 45 mmol/mol
Potřeba změny terapie	≥ 53 až 70 mmol/mol

Koncentrace glykovaného hemoglobinu se vztahuje na celkovou koncentraci hemoglobinu a vyjadřuje se v **mmol HbA_{1c} na mol celkového hemoglobinu**. Lze se také setkat s vyjádřením v procentech HbA_{1c} z celkového hemoglobinu (1 % ≙ 10 mmol/mol).
Hodnocení koncentrace glykovaného hemoglobinu v tabulce výše je orientační. Cílové koncentrace se liší podle rizikovosti hyper-/hypoglykémií u konkrétního pacienta.[1]

Stanovení glykovaného hemoglobinu lze také použít pro skrínink diabetu mellitu. Při koncentraci HbA_{1c} nad 39 mmol/mol vyslovíme podezření na diabetes mellitus[2]. Je-li koncentrace HbA_{1c} vyšší než 48 mmol/mol, můžeme diagnózu diabetu mellitu považovat za potvrzenou.[3]

Hodnocení koncentrace glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) při skríninku diabetu mellitu

Fyziologické hodnoty	< 39 mmol/mol
Podezření na diabetes mellitus	39–48 mmol/mol
Diabetes mellitus	≥ 48 mmol/mol

Fruktózaminy

Glykované proteiny neboli **fruktózaminy** mají kratší biologický poločas a jejich hladina odráží průměrnou hodnotu koncentrace glukózy za období 2–3 týdnů před vyšetřením. Jejich hlavní složkou je glykovaný albumin. Výsledky může falešně snížit hypoproteinemie. Stanovení koncentrace fruktózaminů dnes nepatří mezi rutinně prováděná vyšetření u diabetiků.

Hodnocení koncentrace glykovaných proteinů (S-glykované proteiny)

Fyziologické hodnoty:	205–285 µmol/l
Dobrá kompenzace DM:	285–320 µmol/l
Uspokojivá kompenzace DM:	321–370 µmol/l
Špatná kompenzace DM:	nad 370 µmol/l

Princip stanovení glykovaných proteinů (fruktózaminu)

Vyšetření glykovaných proteinů využívá redukčních vlastností fruktózaminu v alkalickém prostředí. Fruktosamin se v přítomnosti uhličitanového pufru přeuspořádává na svůj tautomer – eneaminol, reaguje s nitrotetrazoliovou modří (NBT). Při redukci dochází k otevření heterocyklických kruhů NBT a vzniku barevného formazanu. Rychlost vzniku formazanu je přímo úměrná koncentraci fruktózaminu.

Jako každá metoda, využívající redukčních vlastností některých součástí séra, je toto vyšetření nespecifické. Zahajuje se proto několikaminutovou inkubací, která má odstranit vliv rychle reagujících redukujících látek. V komerčních soupravách je součástí činidla enzym urikáza, která eliminuje redukci NBT kyselinou močovou.

Odkazy

Reference

1. KAREN, Igor a Štěpán SVAČINA. *Diabetes mellitus : doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018.* - vydání. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2018. ISBN 9788086998992.
2. Doporučený postup. *Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu*. 2016. Dostupné také z URL <http://www.diab.cz/dokumenty/doporuceni_DM_2015-2.pdf>.
3. Doporučený postup. *Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů*. 2015. Dostupné také z URL <http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM/DM_dop_201601.pdf>.