A metilglioxál metabolizmus szerepe 2-es típusú cukorbetegségben és szövődményeiben

Kender Zoltán dr.[1] ▪ Torzsa Péter dr.[2] ▪ Grolmusz K. Vince oh. Patócs Attila dr.[1, 4] ▪ Lichthammer Adrienn[3] Veresné Bálint Márta[3] ▪ Rácz Károly dr.[1, 4] ▪ Reismann Péter dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, [1]II. Belgyógyászati Klinika, [2]Családorvosi Tanszék, [3]Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék, Budapest [4]Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Az átmeneti, illetve a tartós hyperglykaemia következménye a sejten belüli reaktív oxigéngyökök mellett a reaktív aldehidek felszaporodása. A reaktív aldehidek kóroki tényezőként szerepelhetnek a cukorbetegség késői szövődményeinek kialakulásában. Ezen csoportból kiemelkedő jelentőséggel bír a glükózfüggő α-dikarbonil, a metilglioxál. Elsőként cukorbetegségben igazolták a metilglioxál sejten belüli felhalmozódását és a szérumszint emelkedését. A felhalmozódó metilglioxál káros hatással bír a hasnyálmirigy β-sejtjeinek inzulintermelésére, a fehérjék és nukleinsavak működésére, valamint az egyik legfontosabb prekurzora a késői glikációs végtermékeknek (advanced glycation end-products). A metilglioxál-akkumuláció elleni védelmet jelentő katabolikus rendszer, a glioxaláz enzimrendszer minden emlőssejtben megtalálható. Jelen közlemény áttekintést ad a metilglioxál anyagcseréjéről normális, valamint hyperglykaemiás körülmények között, és tárgyalja a metilglioxál szerepét a diabeteses késői, microvascularis szövődmények kórélettanában. Orv. Hetil., 2012, *153,* 574–585.

Kulcsszavak: reaktív aldehidek, metilglioxál, glioxalázrendszer, AGE, diabetes mellitus, diabetes mellitus késői szövődményei

The role of methylglyoxal metabolism in type-2 diabetes and its complications

Transient or chronic hyperglycaemia increases the formation of intracellular reactive oxygen species and aldehydes. The accumulation of reactive aldehydes is implicated in the development of diabetic complications. Methylglyoxal, a glucose dependent α-dicarbonyl might be the most important reactive aldehyde in diabetes and its complications. Diabetes was the first disease in which evidence emerged for the increased formation of methylglyoxal in the cells and in the serum. Methylglyoxal has a toxic effect on insulin secretion from pancreatic beta-cells, and on modifications of proteins and nucleic acids. Moreover, methylglyoxal is one of the major precursors of advanced glycation end-products. The glyoxalase enzyme system that exists in all mammalian cells is catalyzing the detoxification of methylglyoxal. This review summarizes the methylglyoxal metabolism in normoglycaemic and hyperglycamic conditions and the role of methylglyoxal in the development of late diabetic microvascular complications.
Orv. Hetil., 2012, *153,* 574–585.

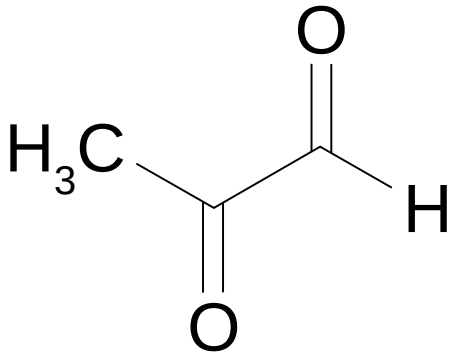
Keywords: reactive aldehydes, methylglyoxal, glyoxalase-system, advanced glycation end-products, diabetes mellitus, late diabetic complications

(Beérkezett: 2012. február 16.; elfogadva: 2012. március 8.)

Rövidítések

AGE = advanced glycation end-product; CEL = karboxi-etil-lizin; CML = karboxi-metil-lizin; DHAP = dihidroxi-aceton-foszfát; DNS = dezoxiribonukleinsav; ERK = extracellular signal-regulated kinase; GAP = glicerinaldehid-foszfát; GAPDH = glicerinaldehid-foszfát-dehidrogenáz; GLO-I = glioxaláz-I; GLO-II = glioxaláz-II; GOLD = glioxál-lizin-dimer; GSH = glutation; IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor-1; MAP-kináz = mitogen-activated protein kináz; MG = metilglioxál; MOLD = metilglioxál-lizin-dimer; NAD^+/NADH = nikotinamid-adenin-dinukleotid; NADPH = nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NFκβ = nukleáris faktor kappa-B; NO = nitrogén-monoxid; RAGE = receptor for AGE; RNS = ribonukleinsav; ROS = reaktív oxigéngyök; SOD = szuperoxid dizmutáz; TPI = trióz-foszfát-izomeráz; VEGF = vascular endothelial growth factor

A cukorbetegség kórélettanában jól ismert a szabad gyökök és az úgynevezett reaktív oxigéngyökök (ROS) szerepe (oxidatív stressz), amelyek károsítják a szervezet fontos makromolekuláit, mint a fehérjéket, a lipideket és a nukleinsavakat. A diabetes mellitus késői szövődményeinek kialakulásában az oxidatív stressz mellett más reaktív anyagok képződése is szerepet játszhat [1, 2]. Ezen anyagok közül kiemelkedő szereppel bírnak az enzimatikus és nem enzimatikus reakciók során keletkező reaktív aldehidek és ketonok. Ezeket összefoglalóan karboniltermékeknek nevezik, a sejten belüli felhalmozódásukat pedig karbonilstressznek, amely kórélettani jelentőséggel bír számos betegség progressziójában (diabetes mellitus, hypertonia, neurodegeneratív betegségek) [3]. A reaktív aldehidek több támadásponton képesek károsítani a szervezet sejtjeit és azok működését.



1. ábra | A metilglioxál molekula szerkezete

Metilglioxál

A reaktív aldehidek közül kiemelkedően fontos a glükózfüggő α-dikarbonil molekula, a metilglioxál (MG). A metilglioxál (2-oxopropanal, pyruvaldehide, $C_3H_4O_2$) *(1. ábra)* egy fiziológiásan is képződő, erősen elekrofil α-oxoaldehid, amelyet először 1887-ben állítottak elő [4]. Több élelmiszerben (kávé, tea, szója) és a dohányfüstben is megtalálható *(1. táblázat)*, az emlősszervezet különböző szöveteiben változó mennyiségben kimutatható [5]. A metilglioxál reverzíbilisen és irreverzíbilisen kapcsolódik a lizin amino- és az arginin guanidincsoportjával, illetve reakcióba lép a fehérjék szabad SH-csoportjával [6]. A nukleotidok közül leginkább a guanin 2-amino-csoportjával lép reakcióba. Fenti kémiai tulajdonságaiból következik, hogy képes kapcsolódni az enzimek aktív centrumában található amino- és SH-csoportokkal, gátolva ezzel működésüket. A nukleinsavakkal való reakció folytán transzlációt gátló hatása is ismert [7].

1. táblázat | Különböző ételek metilglioxál-tartalma és fogyasztásuk során számított átlagos metilglioxál-bevitel mennyisége [82]

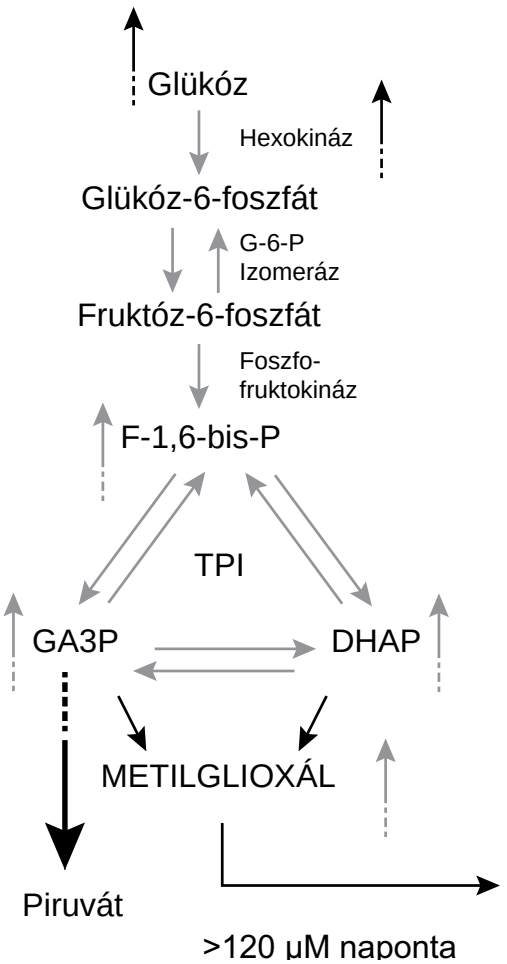
Ital vagy étel	Mennyiség adagonként	Metilglioxál (μg/g)	Fogyasztott mennyiség (μg)
Főzött kávé	3 g/180 ml	25	75,6
Koffeinmentes főzött kávé	3 g/180 ml	47	140,4
Instant kávé	1 g/180 ml	23	22,7
Kakaó	4 g/180 ml	1,2	4,9
Instant tea	0,3 g/180 ml	2,4	0,7
Sovány tejpor	22,7 g/240 ml	1,4	31,2
Szójaszósz A	Nem számolható	3–7,6	–
Szójababpaszta (Miso)	Nem számolható	0,7	–
Kóla	354 ml/doboz	0,23	81,4
„Root” sör	354 ml/doboz	0,76	269,0
Sör	355 ml/doboz	0,08	29,7
Bor (fehér)	100 ml/üveg	0,11	11,0
Almalé	300 ml/üveg	0,26	78,0
Narancslé	354 ml/doboz	0,04	14,2
Paradicsomlé	177 ml/doboz	0,06	11,3
Juharszirup	Nem számolható	2,5	–

A metilglioxál a szervezeten belül mind enzimatikus, mind nem enzimatikus reakciók során képződhet. Bizonyított, hogy cukorbetegségben a metilglioxál akkumulálódik a sejtekben [4]. Az MG felhalmozódása fehérje- és nukleinsav-károsodáson keresztül mutagenezishez, apoptózishoz vezethet [3]. A hasnyálmirigy β-sejtjeiben történő MG-felhalmozódás hatására károsodik az inzulin szekréciója, emellett a metilglioxál fontos prekurzora az előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) képződésének [8, 9]. A metilglioxál anyagcseréjében kulcsfontosságú szerepe van az MG-felhalmozódás elleni védelmet jelentő glioxaláz enzimrendszernek, amely minden emlőssejt citoplazmájában megtalálható [4]. Fiziológiás körülmények között a sejtekben képződő reaktív oxoaldehidek lebontását ez az enzimrendszer végzi. Az MG koncentrációja a különböző szövetekben általában alacsony, védve ezzel a sejt makromolekuláit a karbonilstressztől. A metilglioxál metabolizmusa cukorbetegségben azért is fontos szereppel bír, mert számos vizsgálat felvetette központi szerepét a diabeteses microvascularis szövődmények kialakulásában [8].

A metilglioxál képződése

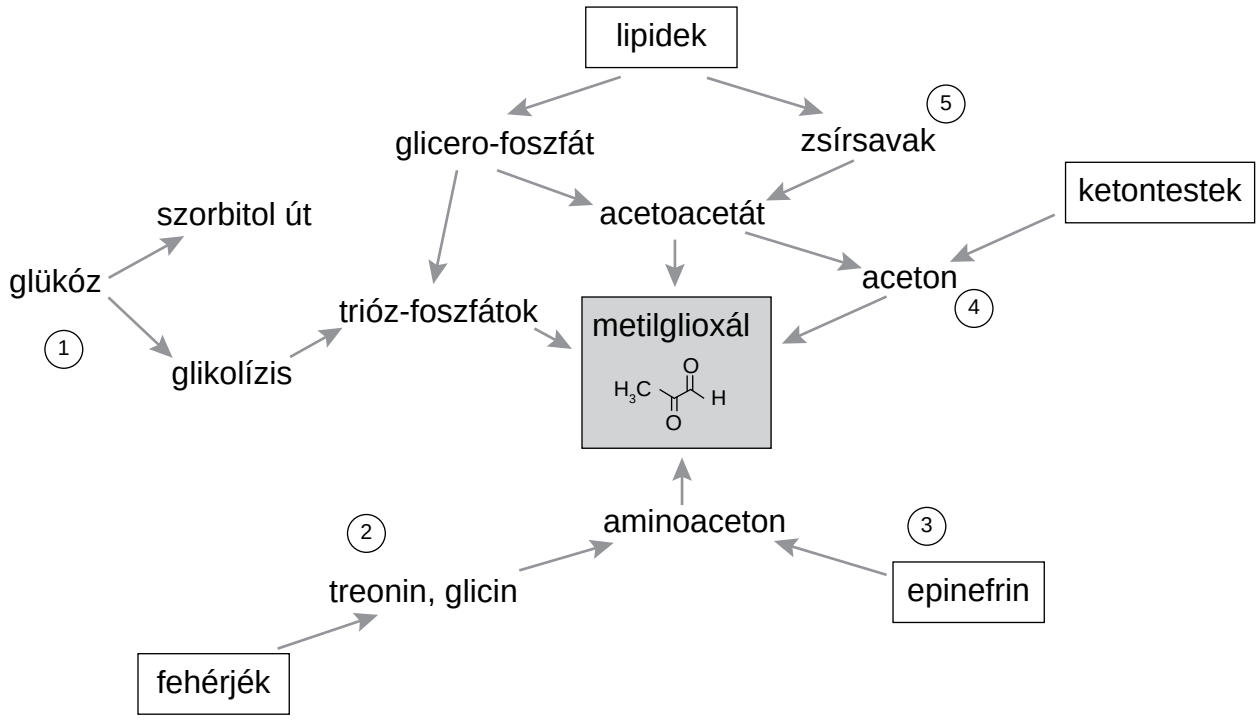
A metilglioxál elsősorban a glikolízisben részt vevő trióz-foszfát intermedierekből képződik (dihidroxi-aceton-foszfát-DHAP, glicerinaldehid-3-foszfát-GA3P) nem enzimatikus úton [10]. A glükóz katabolizmusának első lépése a glikolízis, amelyre minden emberi sejt képes. A glikolízis folyamatának első szakaszában a glükóz glükóz-6-foszfáton, fruktóz-6-foszfáton, majd fruktóz-1,6-biszfoszfáton keresztül egy trióz-foszfáttá, a glicerinaldehid-3-foszfáttá (GAP) és dihidroxi-aceton-foszfáttá (DHAP) alakul át. A metilglioxál egy nem enzimatikus folyamat révén a trifoszfát GAP-ról történő foszfátleválás során a dihidroxi-aceton-foszfáton (DHAP) keresztül alakul ki. Megközelítőleg 120 μM metilglioxál keletkezik naponta (ez a glükotrióz-flux 0,1%-a) [11]. A metilglioxál-képződés akkor fokozódik, amikor a glicerinaldehid-3-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH) enzim aktivitása csökken, például a hyperglykaemia okozta fokozott oxidatív stressz, a sejten belül felhalmozódó reaktív oxigéngyökök és egyéb szuperoxid-termékek káros hatása miatt. A csökkent GAPDH-aktivitás miatt a glikolízis nem a piruvát felé folytatódik, hanem a felgyülemlő anyagcseretermékek egyéb alternatív (scavanger-menekülő) anyagcsere-útvonalakba lépnek be, amelyek fiziológiás körülmények között alárendelt szereppel bírnak. Ilyen útvonal a metilglioxál-képződés is *(2. ábra)*.

A nem enzimatikus trióz-foszfát-lebontás mellett metilglioxál enzimatikus úton is képződhet. Az irodalmi adatok szerint az élettani körülmények között igen lassú enzimatikus metilglioxál-képződés alárendelt szereppel bír a nem enzimatikus folyamathoz képest [7]. A *3. ábra* foglalja össze azokat az anyagcsere-útvonalakat, amelyek metilglioxál-képződéshez vezetnek.

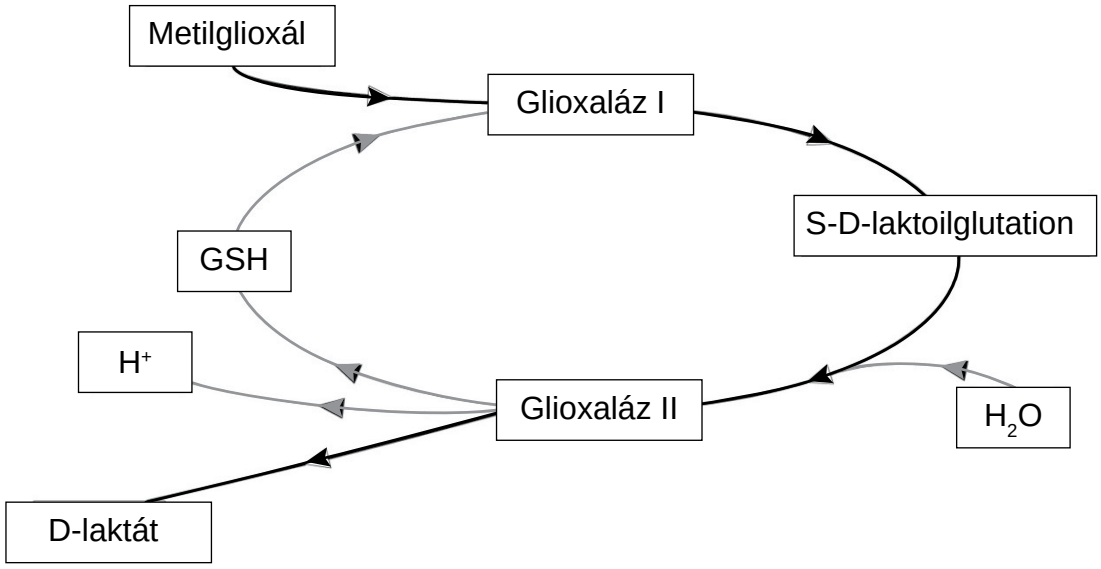


2. ábra Metilglioxál-képződés nem enzimatikus úton, trióz-foszfát intermedierekből

1. A metilglioxál képződhet a trióz-foszfátok (DHAP) enzimatikus degradációja során, amelyet a metilglioxál-szintáz enzim katalizál [12]. A reakció során foszfát és víz képződik. Fiziológiás körülmények között ez az enzimatikus út igen lassú, és elenyésző mennyiségű metilglioxál-képződéshez vezet. Ezen reakcióút szerepe diabetesben nem tisztázott.
2. A metilglioxál képződhet aminoacetonból a treonin lebontása során. A treonin egy esszenciális aminosav, azaz a humán sejtek nem képesek szintetizálni. A treonin a treonin-dehidrogenáz enzim által 2-amino-3-oxobutiráttá alakul át, amelyből ezt követően a 2-amino-3-ketobutirát-CoA-ligáz enzim segítségével glicin és acetil-CoA képződik [13]. Egy másik útvonal során a treonin spontán aminoacetonná alakul át. A metilglioxál az aminoaceton oxidációja során keletkezik. Egyes tanulmányok arra utalnak, hogy diabetes mellitus során az aminoacetonképződés fokozott [14].
3. A katecholaminok oxidatív deaminálása során metilamin képződik számos közti termék mellett. Az



3. ábra | A metilglioxál-képződés enzimatikus útvonalai



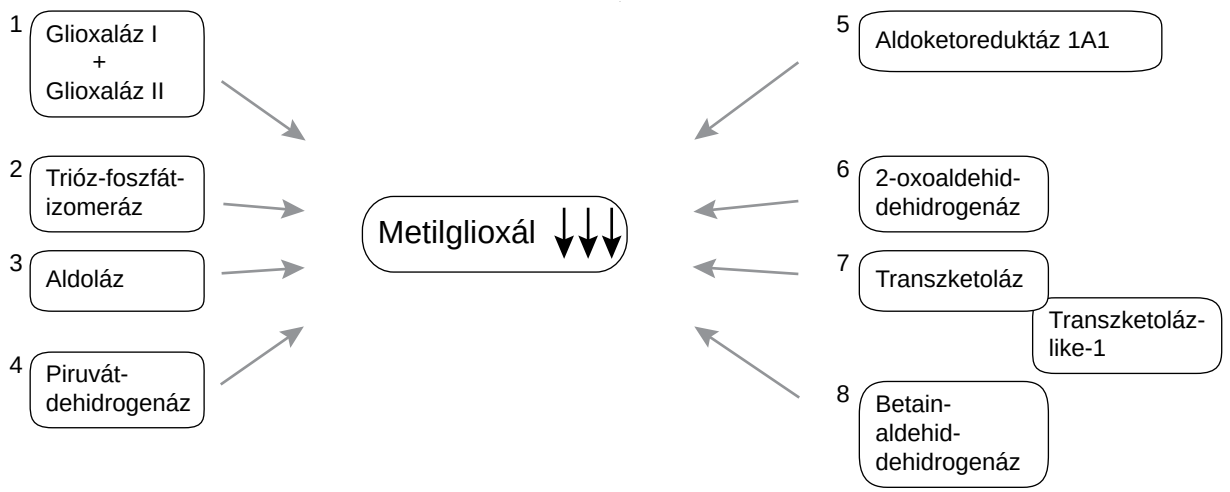
4. ábra | Glioxalázenzimrendszer

adrenalin lebontása során keletkező metilamin a szérum-amin-oxidáz enzim által katalizált reakcióban aminoacetonná, majd oxidációt követően metilglioxállá alakul át. Diabetes mellitusban, illetve krónikus stressz esetén kimutatták, hogy a deaminálási folyamat fokozódik, amelynek következménye a fokozott metilglioxál-képződés lehet [15].

4. Ketontestképződés során az acetoacetát dekarboxilációja aceton képződéséhez vezet, amely átalakul metilglioxállá [16].
5. A metilglioxál a lipidperoxidáció során is képződhet, amelynek pontos mechanizmusa ma még nem teljesen ismert [17].

Metilglioxál-lebontás

A metilglioxál lebontását a glioxaláz enzimrendszer végzi, amely minden pro- és eukaryota sejt citoplazmájában jelen van *(4. ábra)*. A glioxalázrendszert 1913-ban fedezte fel *Dalkin* és *Dudley* [18], majd *Lohmann* 1932-



5. ábra | A metilglioxál katabolizmusában részt vevő enzimrendszerek

ben mutatta ki, hogy a glutation esszenciális kofaktor a glioxalázaktivitáshoz [19]. A glioxalázrendszer magában foglalja a thiolfüggő glioxaláz-I (GLO-I) és glioxaláz-II (GLO-II) enzimeket, valamint a glutationt, mint kofaktort [20]. Az enzimkomplex része a sejtek reaktív aldehidekkel szembeni védekezőrendszerének, emellett szerepe van az embriogenezisben és a sejtnövekedésben [4].

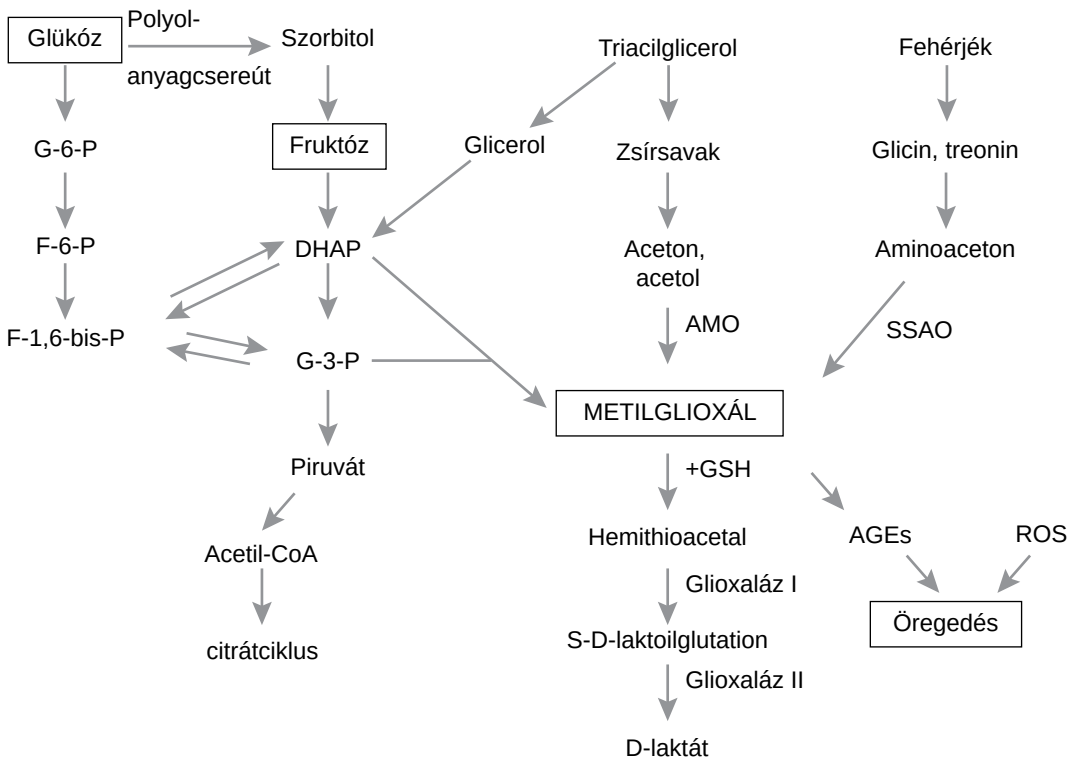
A glioxalázrendszer a metilglioxál D-laktáttá történő konverzióját katalizálja S-D-laktoilglutation intermedieren keresztül. A reakció első lépését a citoplazmában lévő oxoreduktáz GLO-I (laktoilglutation liáz) enzim katalizálja, amely a metilglioxált és a redukált glutationkomplexet, a hemitioacetalt S-D-laktoilglutationná alakítja át. A reakció második lépését a citoszolban és a mitokondriumban egyaránt megtalálható glutation-észteráz GLO-II (hidroxiacilglutation hidroláz) enzim végzi, amelynek során hidrolizálja a tiolészter S-D-laktoilglutationt, így az laktáttá és glutationná bomlik [20, 21]. A tejsav ez után a mitokondriumban piruváttá oxidálódhat.

A legfontosabb glioxalázfüggő metilglioxál-lebontási útvonal mellett számos nem glioxalázfüggő katabolikus útvonal is ismert *(5. ábra)*. Ezek közé tartozik az aldoketoreduktáz, amely a metilglioxált hidroxiacetonná (95%) és D-laktáldehiddé (5%) alakítja [22]. A metilglioxál-reduktáz által katalizált reakció során L-laktáldehid keletkezik. A metilglioxál acetil-CoA-vá alakítását a piruvát-dehidrogenáz enzim végzi [23]. A betainaldehid-dehidrogenáz enzim is képes a metilglioxált piruváttá alakítani egy NAD-függő oxidáció során [24]. Szintén piruváttá képes alakítani a metilglioxált a 2-oxoaldehid-dehidrogenáz enzim [25]. Ezen metabolikus utak mellett még meg kell említeni a metilglioxál metabolizmusban szerepet játszó trióz-foszfát-izomeráz, a transzketoláz és a transzketoláz-like-1 enzim által katalizált útvonalakat is [24]. Ezen metabolikus útvonalak kisebb jelentőségűek, egyrészt, mert kevéssé specifikusak a metilglioxálra (elsődleges szubsztrátjuk nem a metilglioxál), másrészt az enzimeknek valamely kofaktorra van szükségük, amely limitáló tényezőként szerepelhet. Mindezek ellenére szerepük nem elhanyagolható a hyperglykaemia okozta fokozott metilglioxálképződés elleni védekezésben.

Metilglioxál-felhalmozódás diabetesben

Diabetesben a sejtekben megnő a metilglioxál koncentrációja. *Thornalley* 1989-ben írta le a metilglioxál-szint növekedését *in vitro* magas glükózkoncentráció mellett inkubált vörösvérsejtekben [26]. Ezt követően *Atkins* és *Thornalley* kimutatta, hogy streptozotocinnal kiváltott diabeteses egerekben emelkedik a glioxaláz-I enzim aktivitása [27]. *Német és mtsai* megfigyelték, hogy diabeteses betegek plazmájának MG-szintje szignifikánsan emelkedett a normális kontrollcsoporthoz képest [28], illetve az MG szintje tükrözi a glykaemia (aktuális és krónikus vércukorszint) változását [29]. Ezt támasztja alá az a megfigyelés, hogy az MG koncentrációja összefüggést mutat a HbA_{1c}-szint emelkedésével [30]. Hyperglykaemia esetén mind a glükózból, mind annak lebontásakor keletkező trióz-foszfátokból az α-ketoaldehidek képződése fokozódik. Periodikus hyperglykaemia során is kimutatták az MG és más reaktív aldehidek, illetve S-D-laktoilglutation felhalmozódását. A cukorbetegség patogenezisében jól ismert szorbitol-anyagcsereút, amely NADPH-t igényel, szintén fokozza a trióz-foszfát-termelést és ezen keresztül a reaktív aldehidek képződését *(6. ábra)*.

A felhalmozódó reaktív anyagcseretermékek károsítják a membránokat, lipidperoxidációhoz, fehérjeglikozilációhoz vezetnek [31]. Az MG-képződés elsősorban intracelluláris hyperglykaemia hatására fokozódik, azonban kisebb mennyiségben képződhet ketontest, illetve treoninlebontás során és lipidperoxidáció révén is.



6. ábra | A metilglioxál fokozott termelődésének metabolikus útjai diabetesben

A ketontestek enzimatikus oxidációja során aceton képződik, amely a citokróm P450 II E1 által kódolt monooxigenáz enzimcsalád révén MG-vé alakul át [32, 33]. Ezen enzimcsalád indukálható, aceton hatására az enzimaktivitás fokozódik. Bár fiziológiásan az aminosavanyagcserét és az acetonmetabolizmust az MG-képződés szempontjából elhanyagolhatónak tartják, ennek az útvonalnak a szerepe acetonaemiában megnövekedhet [31].

A treonin katabolizmusa során is képződhet MG aminoacetonon keresztül. Treoninlebontás során fiziológiásan glicin és acetil-CoA keletkezik, azonban alacsony CoA-szinttel járó állapotokban, mint diabeteses metabolikus krízisállapotokban, amikor a CoA jelentős része acetil-CoA formában van jelen, a treonin aminoacetáttá bomlik. Ennek oxidációja révén MG keletkezik [34, 35].

A metilglioxál-képződés fokozódik trióz-foszfátokból glicerolképződés, valamint trigliceridlebontás és lipidperoxidáció révén is. A lipidperoxidáció során akkumulálódó közti termékek, köztük az MG felhalmozódását kimutatták a bőr fibroblastsejtjeiben és lymphoblastokban is [36], emellett feltételezhetően szerepet játszanak az Alzheimer-kór patogenezisében is [37].

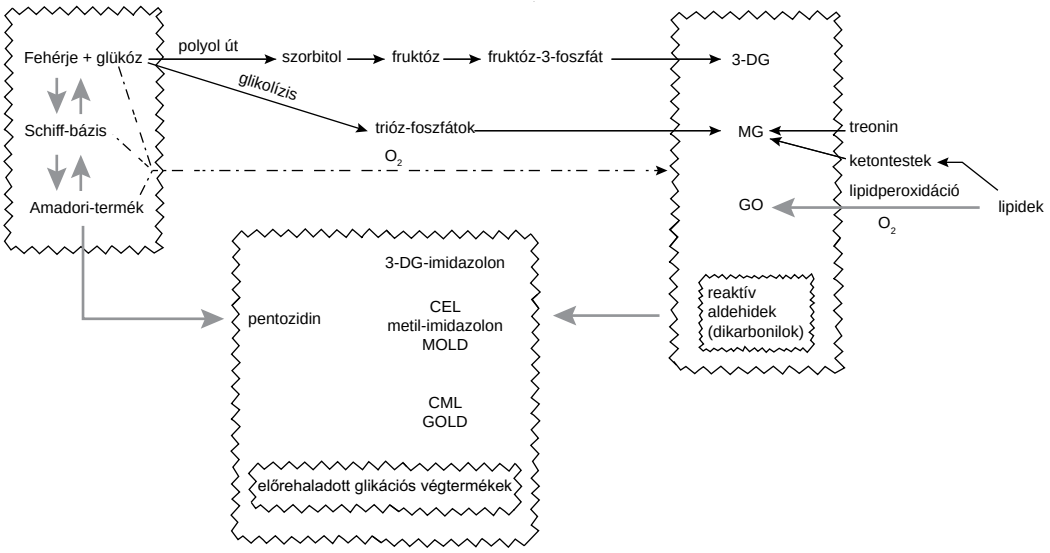
A metilglioxál detoxifikációjáért felelős legfontosabb enzimrendszer, a glioxalázrendszer csökkent működése is MG-akkumulációhoz vezet [3]. A glioxalázrendszer optimális működéséhez megfelelő mennyiségű redukált glutation (GSH) szükséges. Diabetesben mind a hyperglykaemia, mind az oxidatív stressz GSH-deplécióhoz vezet, amely a detoxifikáló glioxalázrendszer csökkent kapacitását eredményezi [38].

Metilglioxál-toxicitás

Fehérjék változása MG hatására

Habár fiziológiásan az MG több mint 90%-a reverzíbilisen kapcsolódik a sejtfehérjékhez [39], kimutatták, hogy *in vitro* körülmények között a humán plazmához adott jelölt MG 37 °C-on irreverzíbilisen kötődik a plazmafehérjékhez [40]. Az MG kapcsolódik a fehérjék Arg-, Lys-, Cys-tartalmú részeihez, amelynek fontos szerepe van az MG indukálta AGE-képződésben. A 3-DG-imidazolon, az $N\varepsilon$-karboxietil-lizin (CEL), $N\varepsilon$-karboximetil-lizin (CML), mint jól ismert glikációs végtermékek, az MG-fehérje interakció termékei [39]. Az MG és glioxál emellett kapcsolódhat a keringő aminosavakkal, ezáltal aminosav-MG dimerek jönnek létre, amelyek közül a MOLD (MG-lizin-dimer) és GOLD (glioxál-lizin-dimer) szerepe igazolódott az öregedésben és a diabetes késői szövődményeinek kialakulásában [40].

Az MG indukálta AGE-termékek számos betegség patogenezisében részt vesznek, ilyen a hypertonia, a diabetes mellitus és bizonyos neurodegeneratív betegségek (például: Alzheimer-kór). Az előrehaladott glikációs végtermékek felhalmozódása központi szerepet játszik a diabeteses micro- és macroangiopathia kialakulásában [41]. A különböző szervekben (szív, endothelium, vese,



7. ábra | Késői glikációs végtermékek képződése, Maillard-reakció

retina) felhalmozódó AGE károsítja a szervek működését [42, 43]. Az AGE-termékek specifikus AGE-receptorokon fejtik ki hatásaikat, amelyek közül kiemelkedő szereppel bír az immunglobulin-szupercsaládba tartozó RAGE (receptor for AGEs) receptorok családja. Ezen RAGE-receptorok számos különböző sejttípus felszínén megtalálhatóak, többek között a endothelsejtek, simaizomsejtek és monocyták felszínén. Emelkedett RAGE-expressziót találtak diabeteses betegek endothelium- és vascularis simaizomsejtjein. Kimutatták, hogy az AGE-RAGE kapcsolódás tartós intracelluláris NFκβ-aktivitást vált ki, amely következményes proinflammatorikus citokin, valamint további RAGE-képződéshez vezet [44]. Az MG indukálta AGE-termékek gátolják az antioxidáns rendszerben részt vevő fehérjéket, amely további reaktív anyagok felhalmozódásához vezethet. Felismerték, hogy patkányaortában a glutationreduktáz és a glutationperoxidáz enzimek aktivitását szignifikánsan csökkentik az MG indukálta AGE-termékek [45]. A szuperoxid dizmutáz MG-AGE hatására történő aktivitáscsökkenését is leírták [46]. Az MG-t és az AGE-t detoxifikáló aminoguanidinkezelés hatására nő a kataláz- és a glutationreduktáz enzimek aktivitása [24].

Nukleinsavak módosulása MG hatására

A reaktív aldehidek szerepet játszanak a nukleinsavak glikációjában is. Az ennek során képződő termékeket „nucleotide advanced glycation endproduct" néven említi az irodalom [40]. Metilglioxállal kezelt emlőssejteken a DNS-, RNS- és fehérjeszintézis csökkenését találták [47]. A 60-as években Szent-Györgyi Albert kutatásai alapján arra a következtetésre jutott, hogy az MG befolyásolja a sejtosztódást, és növekedést gátló hatása is van [48]. Később kimutatták, hogy az MG citotoxikus és koncentrációfüggően mutagén hatású, a leggyakoribb mutációk a több bázispárt érintő deletiók (50%) és a bázispárcserék (35%) [49]. A fenti mutációkon kívül az MG növeli a pontmutációk kialakulását is Salmonella typhymuriumban, és e mutációk száma összefüggést mutat a DNS-glikáció mértékével [50]. Megfigyelték, hogy MG hatására a fehérje-DNS keresztkötések kialakulása fokozódik, amely a DNS-polimerázok kötőhelyénél kialakulva gátolja a DNS-szintézist, és így a replikációt E. coli baktériumtörzsekben [51]. Ezen eredmények alapján feltételezték, hogy az MG citotoxikus és sejtosztódást gátló hatása alkalmas lehet tumoros betegségek terápiájában. Egy közelmúltban megjelent közlemény hangsúlyozza az MG lehetséges terápiás alkalmazását Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphomák kombinált kemoterápiájában [52].

Az MG szerepe a cukorbetegség patogenezisében

MG indukálta AGE-termékek szerepe

A reaktív anyagcseretermékek forrásként szolgálnak a cukorbetegség microvascularis szövődményeinek kialakulásában nagy jelentőséggel bíró glikációs végtermékek (advanced glycation end-product, AGE) képződésének. Az MG-t az AGE-képződés egyik legfontosabb prekurzorának tartják. A hyperglykaemia okozta sejtszintű károsodásban szerepet játszó négy klasszikus anyagcsereút leírása *M. Brownlee* nevéhez fűződik: ezek a polyol-anyagcsereút, a hexózamin út, a proteinkináz-anyagcsereút és az AGE-képződés [53]. Ezen anyagcsereutak közül az AGE-képződésben fontos szerepet tulajdonítanak a nem enzimatikus glikációs reakciónak. Nem enzimatikus glikációnak vagy Maillard-reakciónak nevezzük azt a több lépésben zajló kémiai folyamatot, amely redukáló monoszacharidok és aminocsoportot tartalmazó molekulák (fehérjék, nukleinsavak, lipidek)

között játszódik le. A nem enzimatikus glikáció kezdő lépéseként redukáló cukormolekulák kapcsolódnak aminosavak és fehérjék szabad aminocsoportjaihoz. Ennek során labilis Schiff-bázisok keletkeznek, amelyek Amadori-termékekké alakulnak át, majd további reakciósorok után különböző AGE-termékek jönnek létre [54, 55] *(7. ábra)*. E klasszikus reakcióút mellett számos más módon is képződhetnek glikációs végtermékek. Ezen járulékos reakcióutak találkozási pontjában az α-dikarbonilok állnak. A nem enzimatikus glikáció mind a klasszikus úton, mind pedig a dikarbonil anyagcseretermékeken keresztül végeredményben AGE-termékek kialakulásához vezet [5]. A HbA_{1c} – amelyet a szénhidrátháztartás ellenőrzésére rutinszerűen meghatároznak – is egy AGE-termék.

A diabetes micro- és macrovascularis szövődményeinek kialakulásában az AGE-felhalmozódásnak központi szerepet tulajdonítanak. Kimutatták, hogy cukorbetegek szérum-AGE-szintje magasabb a nem cukorbetegekéhez képest [56, 57]. Az AGE-felhalmozódás szerepet játszik az atherosclerosis patogenezisében is. A vascularis endothelium növekedési faktor (vascular endothelial growh factor, VEGF) mind a fiziológiás, mind a patológiás angiogenezisben szerepet játszik. Kimutatták, hogy az MG-akkumuláció növeli a VEGF szintjét, befolyásolva ezzel az angiogenezist. Az AGE-termékek RAGE közvetítette tartós NFκβ-aktiváción keresztül növelik a VCAM-1-expressziót, amely fokozza a monocytamigrációt az endotheliumba [58, 59]. Az AGE-termékek akkumulációja az endotheliumban endothelialis diszfunkcióhoz vezet, amelynek fontos szerepe van a vascularis szövődmények megjelenésében. Az AGE-termékek emellett csökkentik a NO hatását. A metilglioxálról kimutatták, hogy a károsított plazmafehérjéken keresztül a macrophagokból TNF-α-felszabadulást idéz elő, ezzel hozzájárulva a krónikus gyulladásra jellemző állapot fenntartásához.

A vesében megjelenő MG- és AGE-felhalmozódás vesekárosító hatású. MG-vel kezelt egerekben magasabb kollagénszintet és vastagabb glomeruláris bazálmembránt írtak le kontrollegerekből nyert veseszövethez képest [60]. Diabeteses patkányokban emelkedett AGE-szintet találtak a veseszövetben [61].

Diabeteses retinopathia kialakulásában feltételezhető az MG és az MG indukálta AGE-termékek szerepe. Streptozocinnal indukált diabeteses patkányok retinájában emelkedettnek találták az MG indukálta hidroimidazolon szintjét [62]. Az MG-ből képződő CML jelenlétét kimutatták 2-es típusú cukorbetegek retinalis ereinek falában, és a CML mennyisége összefüggést mutatott a retinopathia súlyossági fokával [63].

Metilglioxál és inzulin

Számos vizsgálat bebizonyította, hogy az MG nemcsak káros hatással van a hasnyálmirigy β-sejtjeinek működésére és az inzulin-jelátvitelre, de a sejt számára citotoxikus is. MG jelenlétében csökken a β-sejtek glükóz indukálta inzulintermelése, az inzulin szerkezete is megváltozik, károsítva ezzel az inzulin hatását [64, 65]. Az MG közvetlen hatását a humán inzulin szerkezetére *Jia és mtsai* vizsgálták: MG-vel történő inkubálást követően megváltozott az inzulin elektroforetikus mobilitása. Az MG az inzulin β-láncának Arg-tartalmú részéhez kötődve módosította annak szerkezetét és funkcióját [66]. A módosított inzulin hepaticus clearance mértéke alacsonyabbnak mutatkozott. Az MG az inzulin-jelátviteli útvonalat is befolyásolja, izomsejteken végzett kísérletek szerint MG hatására előbb nő, majd csökken az inzulin által kiváltott PKB- (proteinkináz-B-) foszforiláció [67].

A karbonilstressz szerepe a diabetes szövődményeiben

A reaktív aldehidek számos módon képesek hozzájárulni az oxidatív stressz sejtkárosító hatásaihoz. A polyol-anyagcsereút során magasabb $NADH/NAD^+$ arány alakul ki, amely jellemző hypoxiás állapotban, ezért ezt a mechanizmust pszeudohipoxiának is nevezik. A redoxpotenciál ilyen jellegű változása elősegíti a szabadgyök-képződést [68, 69].

ROS-képződés

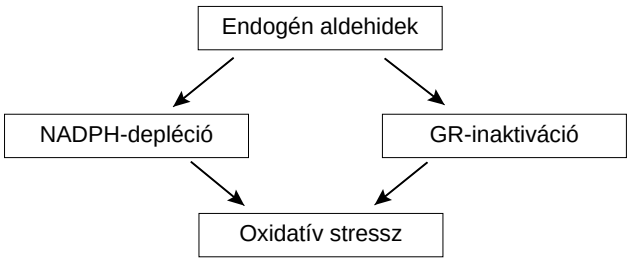
A fehérjeglikáció és ennek következtében keletkező AGE-termékek, illetve az MG által közvetlen módon károsított fehérjék szabadgyök-képződést indukálnak [70, 71]. MG hatására károsodnak a mitokondriális fehérjék, köztük a légzési lánc komplex-III eleme, ami szuperoxid-képződéshez vezet. Az AGE-RAGE interakció fokozza a NADPH-oxidáz aktivitását, ezáltal fokozza a ROS termelődését [72].

Csökkent detoxifikáció

Cukorbetegségben az oxidatív stressz fokozódásához a ROS detoxifikálórendszerének károsodása is hozzájárul. A reaktív aldehidek károsítják a glutationreduktázt [38]. MG hatására a SOD (szuperoxid dizmutáz) enzim is károsodik. Ennek különösen fontos szerepe lehet a β-sejtekben, ahol a detoxifikálókapacitás ismerten alacsony.

NADPH és glutationdepléció

Az aldózreduktáz számos szövetben expresszálódik, a reaktív aldehidek az enzim szubsztrátjai. Az oxidatív stressz patogenezisében szerepe lehet az aldózreduktáz katalizálta endogén aldehidlebontás következtében kialakuló NADPH-fogyásnak [73]. Az oxidatív stressz egyik fő regulátora, a glutationreduktáz egy NADPH-függő enzim. Az endogén aldehidek, köztük az MG is képes inaktiválni a glutationreduktázt *(8. ábra)*.



8. ábra | A karbonilstressz mechanizmusa

Metilglioxál és jelátvitel

Az utóbbi években az MG jelátviteli folyamatokban betöltött szerepével kapcsolatban egyre több adat vált ismertté. Az MG indirekt és direkt hatásai a jelátvitelre nagyrészt az MG metabolizmust érintő folyamatokban mutatkoznak meg. Az izomsejtekben MG-expozíció hatására dózis- és időfüggő módon gátolható az aldózreduktáz képződése mind mRNS-, mind fehérjeszinten [74]. Ezen hatás a p38 fehérje gátlásán keresztül történik, ami arra enged következtetni, hogy az MG hatása a MAP-kináz jelátviteli mechanizmuson keresztül valósul meg. Egy másik vizsgálat kimutatta, hogy egérfibroblast és humán embrionális sejtekben MG-expozíció hatására az IGF-1 mitogén hatása fokozódik a MAP-kináz aktiválásán keresztül [75]. Megfigyelték, hogy MG által módosított albumin növeli a macrophagokból a TNF-α-felszabadulást. Ezen vizsgálatban azt találták, hogy az MG által károsított albumin a p38, ERK (extracellular signal-regulated kinase) és NFκβ aktivitását fokozta [76]. Elképzelhető, hogy a fokozott ROS-termelés és a TNF-α-szint emelkedése eredményezi az NFκβ Ras-függő aktivációját.

Endothelsejtekben MG hatására fokozódik a VEGF expressziója [77]. Patkánykísérletek alapján az AGE hatására növekszik a VEGF indukálta retinapermeabilitás, amely feltehetően a Ras- és NFκβ-aktiváció következménye. A retinalis endothelsejtekben az AGE-expesszió a NADPH-oxidáz PKC-függő aktivációján keresztül növeli a ROS-képződést [5].

A glioxalázrendszer változása diabetes mellitusban

A glioxalázrendszer működésváltozása cukorbetegségben ma még nem teljesen ismert. *Thornalley* és *Atkins* 1989-ben leírták a GLO-I aktivitásának fokozódását streptozotocin indukálta diabeteses és obes egerekben [27]. 1991-ben *Wilson és mtsai* összefüggést találtak a GLO-I-aktivitás és a BMI között [78]. A GLO-I overexpressziója in vitro endothelsejtekben gátolja az MG és az AGE-termékek képződését [79], azonban a GLO-I-aktivitás csökkenése az MG-szint növekedését váltja ki. Ez utóbbi oka lehet a sejtben csökkent GSH-szint, illeve a GLO-I csökkent expressziója.

A glioxalázrendszer szerepe az MG-metabolizmusban csökken oxidatív stressz esetén, amelynek hátterében a GSH-szint csökkenése és a cukorbetegségre jellemző krónikus gyulladásos állapot állhat. Egyes kutatások eredményei arra utalnak, hogy a késői szövődmények kialakulásában szerepe lehet a károsodott glükózmetabolizmus és az oxidatív stressz következtében csökkent GLO-aktivitásnak. Feltételezhető, hogy a RAGE-aktivációnak közvetlen szerepe van a GLO-rendszer csökkent működésében [80, 81]. *Bierhaus és mtsai* kimutatták a GLO-I-aktivitás csökkenését diabeteses egerek idegszövetében. RAGE knock-out egerekben GLO-I inhibitorral történő kezelést követően a diabeteses nephropathia megjelenését igazolták. Feltételezhető egy RAGE mediálta GLO-I-aktivitáscsökkenés a diabeteses nephropathia kialakulásában és az MG kiváltotta neuronalis károsodásban [80]. A folyamat azonban részleteiben még nem teljesen tisztázott. Endothelsejtekben magas glükózkoncentráció hatására fokozódik a RAGE, S100 gyulladásos fehérjék expressziója, ami a GLO-I-overexpresszió hatására normalizálódik. Mindezek alapján *Thornalley és Bierhaus* vizsgálatai alapján feltételezhető, hogy a tartós hyperglykaemia során a GLO-rendszer működése károsodhat, amiért a fokozott RAGE-aktiváció tehető felelőssé.

Következtetések

A cukorbetegség volt az első kórállapot, amelyben igazolódott a metilglioxál akkumulációja a sejtekben. Bebizonyosodott, hogy diabetesben a hyperglykaemia, illetve a csökkent glioxalázaktivitás következtében felhalmozódó reaktív aldehidek és az ezekből képződő AGE-termékek kulcsfontosságú szerepet töltenek be a késői, elsősorban microvascularis szövődmények kialakulásában. Szent-Györgyi Albert metilglioxállal kapcsolatos vizsgálatai nyomán derült fény ennek a megtévesztően egyszerű molekulának az élettani és kórélettani folyamatokban való fontos szerepére. Ennek megfelelően az elmúlt 50 évben számos vizsgálat kapcsán rengeteg új információt kaptunk a metilglioxál-glioxaláz rendszer működéséről, fiziológiás és patológiás folyamatokban betöltött szerepéről. A múlt század végén úgy tűnt, hogy az intenzív kutatások után kissé alább hagyott az MG-rendszer iránti tudományos érdeklődés. Az elmúlt évek kutatásai alapján azonban feltételezhető, hogy az MG-glioxaláz rendszer szerepe sokkal komplexebb, mint korábban gondolták. Az anyagcserefolyamatok befolyásolása és a glikációs végtermékek képződése mellett a sejtek jelátviteli mechanizmusainak működését is befolyásolja. Az MG metabolizmusában szerepet játszó enzimrendszerek vizsgálatai új információkkal szolgálhatnak a cukorbetegségre való hajlam kialakulásáról, illetve a szövődmények megjelenésének kórélettani hátteréről. Mindezek alapján az MG-glioxaláz rendszer részletes megismerése nagyban hozzájárul

a cukorbetegség szövődményeire való fogékonyságban ismert jelentős egyéni változatosság megértéséhez.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton köszönetüket fejezik ki *prof. dr. Angelika Bierhausnak* (Department of Medicine I and Clinical Chemistry, University of Heidelberg, Heidelberg, Németország), hogy felhívta a figyelmet a metilglioxál metabolizmus jelentőségére és szerepére diabetesben és szövődményeiben.

Köszönet illeti testvéremet, *Kender Jánost* a grafikai munkában nyújtott segítségéért.

Irodalom

[1] *Marfella, R., Quagliaro, L., Nappo, F., et al.:* Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. J. Clin. Invest., 2001, *108,* 635–636.

[2] *Beisswenger, P. J., Howell, S. K., Nelson, R. G., et al.:* Alpha-oxoaldehyde metabolism and diabetic complications. Biochem. Soc. Trans., 2003, *31,* 1358–1363.

[3] *Turk, Z.:* Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. Physiol. Res., 2010, *59,* 147–156.

[4] *Thornalley, P. J.:* The glyoxalase system in health and disease. Mol. Aspects Med., 1993, *14,* 287–371.

[5] *Kalapos, M. P.:* Methylglyoxal and glucose metabolism: a historical perspective and future avenues for research. Drug Metabol. Drug Interact., 2008, *23,* 69–91.

[6] *Leoncini, G.:* The role of alpha-ketoaldehydes in biological systems. Ital. J. Biochem., 1979, *28,* 285–294.

[7] *Kozarich, J. W., Deegan, J. L.:* 7-methylguanosine-dependent inhibition of globin mRNA translation by methylglyoxal. J. Biol. Chem., 1979, *254,* 9345–9348.

[8] *Vander Jagt, D. L.:* Methylglyoxal, diabetes mellitus and diabetic complication. Drug Metabol. Drug Interact., 2008, *23,* 93–124.

[9] *Fleming, H. T., Humpert, P. M., Nawroth, P. P., et al.:* Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process – a mini review. Gerontology, 2011, *57,* 435–443.

[10] *Phillips, S., Thornalley, P. J.:* The formation of methylglyoxal from triose phosphates. Investigation using a specific assay for methylglyoxal. Eur. J. Biochem., 1993, *212,* 101–105.

[11] *Ponces Freire, A., Ferreira, A., Gomes, R., et al.:* Anti-glycation defences in yeast. Biochem. Soc. Trans., 2003, *31,* 1409–1412.

[12] *Cooper, R. A., Anderson, A.:* The formation and catabolism of methylglyoxal during glycolysis in Escherichia coli. FEBS Lett., 1970, *11,* 273–276.

[13] *Murata, K., Saikusa, T., Fukuda, Y., et al.:* Metabolism of 2-oxoaldehydes in yeasts. Possible role of glycolytic bypath as a detoxification system in L-threonine catabolism by Saccharomyces cerevisiae. Eur. J. Biochem., 1986, *157,* 297–301.

[14] *Bechara, E. J., Dutra, F., Cardoso, V. E., et al.:* The dual face of endogenous alpha-aminoketones: pro-oxidizing metabolic weapons. Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol., 2007, *146,* 88–110.

[15] *Magyar, K., Mészáros, Z.:* Semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO): present and future. Inflammopharmacology, 2003, *11,* 165–173.

[16] *Kalapos, M. P.:* Methylglyoxal in living organisms. Chemistry, biochemistry, toxicology and biological implications. Toxicol. Lett., 1999, *110,* 145–175.

[17] *Miyata, T., Kurokawa, K., van Ypersele de Strihou, C.:* Advanced glycation and lipoxidation end products: Role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. J. Am. Soc. Nephrol., 2000, *11,* 1744–1752.

[18] *Dakin, H. D., Dudley, H. W.:* An enzyme concerned with the formation of hydroxy acids from ketotic aldehydes. J. Biol. Chem., 1913, *49,* 502–506.

[19] *Lohmann, K.:* Beitrag zur enzymatischen Umwandlung von synthetischen Methylglyoxal in Milchsaure. Biochem. Zeitschr., 1932, *254,* 332–354.

[20] *Thornalley, P. J.:* The glyoxalase system: a new developments towards functional characterization of metabolic pathway fundamental to biological life. Biochem. J., 1990, *269,* 1–11.

[21] *Talesa, V., Uotila, L., Koivusalo, M., et al.:* Isolation of glyoxalase II from two different compartments of rat liver mitochondria. Kinetic and immunochemical characterization of the enzymes. Biochim. Biophys. Acta, 1989, *993,* 7–11.

[22] *Vander Jagt, D. L., Robinson, B., Taylor, K. K., et al.:* Reduction of trioses by NADPH-dependent aldo-keto reductases. Aldose reductase, methylglyoxal, and diabetic complications. J. Biol. Chem., 1992, *267,* 4364–4369.

[23] *Argiles, J. M.:* The oxidation of methylglyoxal by mammalian pyruvate dehydrogenase. Arch. Biochem. Biophys., 1989, *273,* 238–244.

[24] *Vander Jagt, D. L., Hunsaker, L. A.:* Methylglyoxal metabolism and diabetic complications: roles of aldose reductase, glyoxalase-I, betaine aldehyde dehydrogenase and 2-oxoaldehyde dehydrogenase. Chem. Biol. Interact., 2003, *143–144,* 341–351.

[25] *Monder, C.:* Alpha-keto aldehyde dehydrogenase, an enzyme that catalyzes the enzymic oxidation of methylglyoxal to pyruvate. J. Biol. Chem., 1967, *242,* 4603–4609.

[26] *Thornalley, P. J.:* Modification of the glyoxalase system in human red blood cells by glucose in vitro. Biochem. J., 1988, *254,* 751–755.

[27] *Atkins, T. W., Thornalley, P. J.:* Erythrocyte glyoxalase activity in genetically-obes (ob/ob) and streptozotocin diabetic mice. Diabetes Res., 1989, *11,* 125–129.

[28] *Beisswenger, P. J., Howell, S. K., Touchette, A. D.:* Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. Diabetes, 1999, *48,* 198–202.

[29] *Nemet, I., Turk, Z., Duvnjak, L., et al.:* Humoral methylglyoxal level reflects glycemic fluctuation. Clin. Biochem., 2005, *38,* 379–383.

[30] *Thornalley, P. J., Hooper, N. I., Jennings, P. E., et al.:* The human red blood cell glyoxalase system in diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract., 1989, *7,* 115–120.

[31] *Kalapos, M. P.:* Medical aspects of methylglyoxal metabolism. [A metilglioxál anyagcsere orvosi vonatkozásai] Orv. Hetil., 1992, *133,* 587–591. [Hungarian]

[32] *Casazza, J. P., Felver, M. E., Veech, R. L.:* The metabolism of acetone in rat. J. Biol. Chem., 1984, *259,* 231–236.

[33] *Gonzalez, F. J.:* The molecular biology of cytochrome P450s. Pharmacol. Rev., 1988, *40,* 243–288.

[34] *Lyles, G. A.:* Mammalian plasma and tissue-bound semicarba idesensitive amine oxidases: Biochemical, pharmacological and toxicological aspects. Int. J. Biochem. Cell Biol., 1996, *28,* 259–274.

[35] *Yu, P. H., Zuo, D. M.:* Aminoguanidine inhibits semicarbazide-sensitive amine oxidase activity: implications for advanced glycation and diabetic complications. Diabetologia, 1997, *40,* 1243–1250.

[36] *Baynes, J. W., Thorpe, S. R.:* Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis. Free Radic. Biol. Med., 2000, *28,* 1708–1716.

[37] *Cecchi, C., Fiorillo, C., Sorbi, S., et al.:* Oxidative stress and reduced antioxidant defenses in peripheral cells from familial Alzheimer's patients. Free Radic. Biol. Med., 2002, *33,* 1372–1379.

[38] *Vander Jagt, D. L., Hunsaker, L. A., Vander Jagt, T. J., et al.:* Inactivation of glutathione reductase by 4-hydroxynonenal and other endogenous aldehydes. Biochem. Pharmacol., 1997, *53,* 1133–1140.

[39] *Lo, T. W., Westwood, M. E., McLellan, A. C., et al.:* Binding and modification of proteins by methylglyoxal under physiological conditions. A kinetic and mechanistic study with N alpha-acetylarginine, N alpha-acetylcysteine, and N alpha-acetyllysine, and bovine serum albumin. J. Biol. Chem., 1994, *269,* 32299–32305.

[40] *Thornalley, P. J.:* Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems – role in ageing and disease. Drug Metabol. Drug Interact., 2008, *23,* 125–150.

[41] *Goh, S. Y., Cooper, M. E.:* The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, *93,* 1143–1152.

[42] *Hammes, H. P., Alt, A., Niwa, T., et al.:* Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. Diabetologia, 1999, *42,* 728–736.

[43] *Bucala, R., Vlassara, H.:* Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. Am. J. Kidney Dis., 1995, *26,* 875–888.

[44] *Bierhaus, A., Nawroth, P. P.:* Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications. Diabetologia, 2009, *52,* 2251–2263.

[45] *Wang, X., Desai, K., Chang, T., et al.:* Vascular methylglyoxal metabolism and the development of hypertension. J. Hypertens., 2005, *23,* 1565–1573.

[46] *Ciechanowski, K., Kedzierska, K., Gołembiewska, E., et al.:* Impaired synthesis is not the reason for decreased activity of extracellular superoxide dismutase in patients with diabetes. Arch. Med. Res., 2005, *36,* 148–153.

[47] *Kalapos, M. P.:* Methylglyoxal toxicity in mammals. Toxicol. Lett., 1994, *73,* 3–24.

[48] *Szent-Györgyi, A.:* Growth and organisation. Biochem. J., 1966, *98,* 641–644.

[49] *Murata-Kamiya, N., Kamiya, H., Kaji, H., et al.:* Methylglyoxal induces G:C to C:G and G:C to T:A transversions in the supF gene on a shuttle vector plasmid replicated in mammalian cells. Mutat. Res., 2000, *468,* 173–182.

[50] *Migliore, L., Barale, R., Bosco, E., et al.:* Genotoxicity of methylglyoxal: cytogenetic damage in human lymphocytes in vitro and in intestinal cells of mice. Carcinogenesis, 1990, *11,* 1503–1507.

[51] *Murata-Kamiya, N., Kamiya, H.:* Methylglyoxal, an endogenous aldehyde, crosslinks DNA polymerase and the substrate DNA. Nucleic Acids Res., 2001, *29,* 3433–3438.

[52] *Ekelund, S., Nygren, P., Larsson, R.:* Guanidino-containing drugs in cancer chemotherapy: biochemical and clinical pharmacology. Biochem. Pharmacol., 2001, *61,* 1183–1193.

[53] *Brownlee, M.:* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature, 2001, *414,* 813–820.

[54] *Finot, P. A.:* Nonenzymatic browning products: physiologic effects and metabolic transit in relation to chemical structure. Diabetes, 1982, *31* (Suppl. 3), 22–28.

[55] *Thornalley, P. J., Lnagborg, A., Minhas, H. S.:* Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. Biochem. J., 1999, *344,* 109–116.

[56] *Shinohara, M., Thornalley, P. J., Giardino, I., et al.:* Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. J. Clin. Invest., 1998, *101,* 1142–1147.

[57] *Kilhovd, B. K., Berg, T. J., Birkeland, K. I., et al.:* Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. Diabetes Care, 1999, *22,* 1543–1548.

[58] *Kunt, T., Forst, T., Wilhelm, A., et al.:* Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. Clin. Sci. (Lond), 1999, *96,* 75–82.

[59] *Bucala, R., Makita, Z., Vega, G., et al.:* Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, *91,* 9441–9445.

[60] *Golej, J., Hoeger, H., Radner, W., et al.:* Oral administration of methylglyoxal leads to kidney collagen accumulation in the mouse. Life Sci., 1998, *63,* 801–807.

[61] *Tan, A. L., Sourris, K. C., Harcourt, B. E., et al.:* Disparate effects on renal and oxidative parameters following RAGE deletion, AGE accumulation inhibition, or dietary AGE control in experimental diabetic nephropathy. Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 2010, *298,* 763–770.

[62] *Karachalias, N., Babaei-Jadidi, R., Ahmed, N., et al.:* Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. Biochem. Soc. Trans., 2003, *31,* 1423–5142.

[63] *Stitt, A. W.:* Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. Br. J. Ophthalmol., 2001, *85,* 746–753.

[64] *Pi, J., Bai, Y., Zhang, Q., et al.:* Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion. Diabetes, 2007, *56,* 1783–1791.

[65] *Sheader, E. A., Benson, R. S., Best, L.:* Cytotoxic action of methylglyoxal on insulin-secreting cells. Biochem. Pharmacol., 2001, *61,* 1381–1386.

[66] *Jia, X., Olson, D. J., Ross, A. R., et al.:* Structural and functional changes in human insulin induced by methylglyoxal. FASEB J., 2006, *20,* 1555–1557.

[67] *Riboulet-Chavey, A., Pierron, A., Durand, I., et al.:* Methylglyoxal impairs the insulin signaling pathways independently of the formation of intracellular reactive oxygen species. Diabetes, 2006, *55,* 1289–1299.

[68] *Williamson, J. R., Chang, K., Frangos, M., et al.:* Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes, 1993, *42,* 801–813.

[69] *Beisswenger, P. J., Drummond, K. S., Nelson, R. G., et al.:* Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. Diabetes, 2005, *54,* 3274–3281.

[70] *Lee, C., Yim, M. B., Chock, P. B., et al.:* Oxidation-reduction properties of methylglyoxal-modified protein in relation to free radical generation. J. Biol. Chem. 1998, *273,* 25272–25278.

[71] *Rosca, M. G., Mustata, T. G., Kinter, M. T., et al.:* Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 2005, *289,* F420–F430.

[72] *Tan, A. L., Forbes, J. M., Cooper, M. E.:* AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. Semin. Nephrol., 2007, *27,* 130–143.

[73] *Thornalley, P. J., McLellan, A. C., Lo, T. W., et al.:* Negative association between erythrocyte reduced glutathione concentration and diabetic complications. Clin. Sci. (Lond), 1996, *91,* 575–582.

[74] *Chang, K. C., Paek, K. S., Kim, H. J., et al.:* Substrate-induced up-regulation of aldose reductase by methylglyoxal, a reactive oxoaldehyde elevated in diabetes. Mol. Pharmacol., 2002, *61,* 1184–1191.

[75] *Du, J., Cai, S., Suzuki, H., et al.:* Involvement of MEKK1/ERK/P21Waf1/Cip1 signal transduction pathway in inhibition of IGF-I-mediated cell growth response by methylglyoxal. J. Cell. Biochem., 2003, *88,* 1235–1246.

[76] *Fan, X., Subramaniam, R., Weiss, M. F., et al.:* Methylglyoxal-bovine serum albumin stimulates tumor necrosis factor alpha secretion in RAW 264.7 cells through activation of mitogen-activating protein kinase, nuclear factor kappaB and intracellular reactive oxygen species formation. Arch. Biochem. Biophys., 2003, *409,* 274–286.

[77] *Caldwell, R. B.:* Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. Curr. Drug Targets, 2005, *6,* 511–5124.

[78] *Wilson, A. F., Elston, R. C., Tran, L. D., et al.:* Use of the robust sib-pair method to screen for single-locus, multiple-locus, and pleiotropic effects: application to traits related to hypertension. Am. J. Hum. Genet., 1991, *48,* 862–872.
[79] *Shinohara, M., Thornalley, P. J., Giardino, I., et al.:* Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. J. Clin. Invest., 1998, *101,* 1142–1147.
[80] *Rabbani, N., Thornalley, P. J.:* Glyoxalase in diabetes, obesity and related disorders. Semin. Cell Dev. Biol., 2011, *22,* 309–317.
[81] *Bierhaus, A., Humpert, P. M., Morcos, M., et al.:* Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. J. Mol. Med., 2005, *83,* 876–886.
[82] *Nagao, M., Fujita, Y., Sugimura, T., et al.:* Methylglyoxal in beverages and foods: its mutagenicity and carcinogenicity. IARC Sci. Publ., 1986, *70,* 283–291.

(Kender Zoltán dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: zoltankender@gmail.com)

Szentendre Város Egészségügyi Intézményei uniós beruházás miatt *értékesítésre* kínálja az alábbi működőképes készülékeket, berendezéseket:

1. 7X Super 750/B generátor, tartozékaival
Uv-56 univerzális átvilágító berendezés, SONY TV monitor, RTG sugárforrás DR-154, képerősítő, kamera spot 1, kamera VIDICON MK-1 kábelpár.

2. EDR 750B generátor, tartozékaival
Állóbucky szerkezet BX-1/028, automata exp. mérőkamra, 3 mezős AEC panel, finomrács, Bucky tepsi, tele BD 3P bucky állvány, tüdő távfelvételi állvány.

3. 7X Super 750/B generátor
RV-1, univerzális átvilágító berendezés, RS-2R, úszólapos felvételi szerkezet
BA-1, bucky állvány.

4. 7X Super 750B, generátor
ODELCA 100SL 3, kabinos tüdőszűrő berendezés.

Az első két berendezés leszerelt állapotban, a második két berendezés működés közben megtekinthető.

Érdeklődni *Réfy Imre* főmérnöknél lehet.
Telefon: (06 26) 501-440 vagy (06-20) 599-5325