

引起糖尿病併發症的兇手 – AGEs(最終糖化蛋白)

糖尿病

所謂糖尿病，就是血中的血糖(葡萄糖 glucose)濃度太高超過標準值，醫生確認你是糖尿病後，醫生會使用降血糖(胰島素)的藥物，設法把你的血糖控制在正常值內，同時醫生也會檢測你的糖化血紅素(HbA1c)，來看看你這幾個月血糖控制的好不好，或者測 Glycated Albumin(GA)看這 2 星期內的血糖控制的狀況，總是不厭其煩的叮嚀你要忌口、按時吃藥、把血糖控制好。

糖尿病併發症的兇手

雖然你努力的配合，但隨著時間的過去，伴隨而來的卻是併發症的出現，好像無一倖免。你血壓高了、出現了蛋白尿、視力模糊，更嚴重者，例如心血管病變(動脈硬化、心肌梗塞、中風)、腎臟衰竭(尿毒症)洗腎、白內障、末梢神經病變等，糖尿病患者好像無一倖免，只是出現的快慢及輕重不同而已。拜科技之賜及近 40 年的研究努力，引起糖尿病併發症的兇手找到了，就是血中不正常上升的 AGEs(最終糖化蛋白)。

最終糖化蛋白的形成與梅納反應

引起糖尿病併發症的謎終於被科學家解開了，最終糖化蛋白(Advanced Glycosylation End Product, AGEs)這個物質，就是引起糖尿病併發症的致命兇手，最終糖化蛋白(AGEs 或 AGE)又稱糖化終產物或晚期糖化終產物。糖尿病患者，當血液在高濃度葡萄糖狀況下，血液中葡萄糖(Glucose)的羰基會與蛋白質、核酸或脂肪上的精氨酸(Arginine)或賴氨酸(Lysine)之氨基結合，直接進行糖化反應，整個糖化反應的過程又稱為梅納反應(Maillard Reaction)，此反應最終的產物稱為最終糖化蛋白(AGEs)。

最終糖化蛋白與發炎反應

當血中出現最終糖化蛋白(AGEs)，最終糖化蛋白(AGEs)會結合血管內皮細胞上的 AGEs Receptor(最終糖化蛋白受體)同時產生超級氧自由基(superoxide radicals)，被活化的 AGEs Receptor 再與 HMGB1(High Mobility Group Box-1) and S-100 等結合後^(11、12)，會直接誘發發炎反應，進而引發全身性心血管病變、腎臟病變、白內障、末梢神經病變，目前被認為是糖尿病併發症產生的主要因素之一^(3、17、18)。人類體內具有 AGE receptor 的細胞包括 Endothelial Cell 內皮細胞(blood vessel)，smooth muscle cell 平滑肌細胞(blood vessel)，Podocyte 足細胞(kidney)，Astrocyte/Microglia 星形膠質細胞/小膠質細胞(nerve)等，Monocyte/Macrophage(immune system)⁽¹³⁾ 等。位於腎絲球內的足細胞(podocyte)是專門負責過濾的，當 free AGEs 與足細胞膜上的 AGE receptor 結合就產生發炎反應，使得足細胞過濾功能不彰讓蛋白質跑出去了，那麼尿中的 microalbumin/urine protein 就陽性了⁽¹⁴⁾；血管的第一層是內皮細胞，當第二層平滑肌細胞與 AGE 結合產生發炎反應，造成平滑肌細胞增生，此時 Homocysteine 會上升，血管平滑肌細胞增生令血管壁凸起形成斑塊(Plaque)⁽¹⁵⁾；當 AGE 攻擊血管的彈性蛋白，會使其硬化失去彈性，造成血壓上升；文獻指出 AGE 令血管病變萎縮壞死是造成男性性功能不全的原因之一^(20、21)，證據顯示 Alzheimer's disease 的大腦沉積大量的 amyloid(類澱粉物質)，AGE 就是它的前驅物(Precursor)⁽¹⁹⁾，AGE 引起白內障，還會攻擊 Cornea、Vitreous、Retina 造成相關病變⁽¹⁶⁾，AGE-Immune complexes 會沉積在組織裡，包括 Coronary atheroma、renal cortex、mesangium and glomerular basement membrane、Ocular、cardiac、hepatic、Vascular -----，AGE-Immune complexes 具抗原性，會刺激身體產生抗體，造成自體免疫疾病^(22、23)。

最終糖化蛋白的排泄

AGEs 主要是經由腎臟排泄。AGEs 可被特定細胞之清除受體(clearance receptor)結合，經由催化分解成氨基酸和小分子肽，再經腎臟排泄，大部分的腎臟細胞包括內皮細胞、腎小管細胞、腎小球細胞、偽足血細胞都含有最終糖化蛋

白清除受體(AGE clearance receptor)包含最終糖化蛋白受體-1(AGE-R1)、最終糖化蛋白受體-2 (AGE-R2)、最終糖化蛋白受體-3 (AGE-R3)·而吞噬細胞清除受體(MSR)包含 SR- AII、SR-BI and CD-36。文獻指出當腎臟開始洗腎後·血中 AGE 的濃度會增加 50 倍^(24·25)。

引起人體內最終糖化蛋白(AGEs)濃度升高的原因有那幾種?

- 1) 糖尿病人血中的高血糖是引起體內 AGEs 上升的主因。
- 2) 從食物中攝食而來·例如：飲用高 AGEs 含量的食物·包括油炸、燒烤及醃漬食物。
- 3) 醫學文獻更顯示·抽煙是引起體內 AGEs 上升的另一個重要來源。

最終糖化蛋白檢測及監控

由於最終糖化蛋白(AGEs)是引起糖尿病併發症的兇手·因此檢測血中 AGEs 是否出現及濃度的高低·就變成一件重要的工作。早期檢測血中 AGEs 不正常的上升是重要的·它可以讓你在最早期的時間發現 AGEs 所引起的血管發炎反應·達到早期發現早期治療的目的。而監控最終糖化蛋白(AGEs)的濃度更可當做是一種治療指標。因此·檢測血中 AGEs 的濃度是目前監控糖尿病併發症的一個重要指標。

使用藥物或有效成份去清除糖尿病人血中的 AGEs·是阻斷發炎反應、併發症進行最直接有效的方法。

降低血中 AGEs 濃度的有效成份或藥物? 及其作用原理?

- 1.) 預防 AGEs 形成的有效成份或藥物: ALT946、LR90、OPB9195、PARP inhibitor、B6(Pyridoxamine)、Aminoguanidine、Benfotiamine、AR inhibitors 等。
- 2.) 破壞 AGEs crosslink 交聯體的有效成份或藥物: PTB(*N*-phenacylthiazolium bromide)、ALT711 等。
- 3.) 抗高血壓藥物(同時能降 AGEs): ARB、ACE inhibitor 等。 4.) AGEs 結合劑: Soluble RAGE、Lysozyme 等。
- 5.) 抗氧化劑: Green Tea、Vit. E、Vit. C 等。 6.) 口服降血糖藥物(同時能降 AGEs): Metformin、Pioglitazone。

其它曾發表在文獻中·能清除/阻礙 AGEs 形成的天然成份包括:

Tomato paste(番茄醬)、Resveratrol(白藜蘆醇)、inositol(肌醇)、Carnosine(肌肽)、Curcumin(薑黃素)、Rosemary(迷迭香)、Alpha-lipoic acid(α -硫辛酸)、Flavonoids luteolin(黃酮類化合物藤黃菌素)、rutin(芸香苷)、quercetin (五羥黃酮)、kaempferol(山奈醇)、Ginger(薑)、Cinnamon(肉桂)、Cumin(小茴香)。

由於最終糖化蛋白(AGEs)在糖尿病併發症的形成方式和併發症作用機轉·在近 40 年全球研究者的實驗中·已經被確認·所以能阻止 AGE 形成、清除血中 AGE 的成份(藥物)·一下子就變成大家關心的事情·經由科學家的研究及藥廠的投入·有關清除(降低)最終糖化蛋白(AGEs)的藥物或有效成份·陸續被發掘·有的正在進行臨床人體試驗·部份是現有的藥物兼具有降最終糖化蛋白(AGEs)的能力·有部份已經在市場販售了·更有部份是天然的食材·值得一提的是 B6 Pyridoxamine(藥名 Pyridorin)的第二期臨床結果卓越·在美國也已經進入第三期臨床多年了·成為美國 FDA 第一個降 AGEs 藥物的候選人·國產藥物-懷特糖寶·就是針對降 AGE 的藥物·業已完成第二期臨床收案了·而珩陞行生技所生產的 Hanson AGEs Test 檢測試劑·能隨時的測定病人血中 AGEs 的濃度·是一項重要的監測工具·這兩家公司都是取得多國專利·前景看好·另外 FDA 核准之口服降血糖藥物 Metformin、Pioglitazone 同時具有降 AGEs 的能力·都是很棒的實驗結果及訊息·這些都將是讓醫護人員更有能力來照護、教育糖尿病人·進而提高糖尿病人的生活品質及壽命·讓我們一齊牽手努力。

參考資料:

- 1). Kidney International(1999) 55, 389-399
- 2). Current Alzheimer Research, Volume 1, Number 1, February 2004, pp. 39-46(8)
- 3). Diabetes Care 29:1420-1432, 2006
- 4). Glycobiology vol. 15 no. 7 pp. 16R-28R, 2005
- 5). Cardiovascular Diabetology 2008, 7:29
- 6). Cardiovascular Diabetology 2002, 1:1
- 7). Circulation Research. 2004;95:233-238
- 8). Am J Hypertens. 2004 Dec;17(12 Pt 2):315-385
- 9). Nature 414, 813-820 (13 December 2001)
- 10). Clin Biochem Rev. 2005 November; 26(4): 123-134.
- 11). Kidney International (1999) 56, S54-S56
- 12). Biochim Biophys Acta. 2010 Jan-Feb;1799(1-2):164-70
- 13). Cell Mol Biol 1998, 44:1013-1023
- 14). Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 2179-2191
- 15). Exp Clin Cardiol Vol 7 No 1 Spring (2002)
- 16). Br J Ophthalmol 2001;85:746-753
- 17). Lab Invest 1994;70:138-51.
- 18). Martin Dunitz, 1999:67-92
- 19). J Neural Transm 1998;105:439-61.
- 20). World J Urol 1995;13:369-75
- 21). Urology 1997;50:1016-26.
- 22). Cardiovascular Research 37 1998 586-600
- 23). Clinica Chimica Acta 303 (2001) 105-115
- 24). Biochemical Society Transactions (2003) Volume 31, part 6
- 25). Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1043:734-9.