

Hemoglobinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu

Süleyman Alıcı*, H. Haluk Dülger**

Özet:

Glikozile hemoglobinler (GHb) kan glukoz konsantrasyonu ile orantılı olarak HbA₀-β zincirinin progresif glikozilasyonu ile oluşur. HbA_{1c} genellikle diabetik hastalarda uzun süreli kan glukozunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Çünkü HbA_{1c} düzeyi diabetik hastalarda kronik komplikasyonların gelişim riskini gösterir. Başlıca dört glikohemoglobin ölçüm tekniği vardır (iyon-değişim kromatografisi, elektroforez, "affinity chromatography" ve "immunoassays"). İyi ve kötü glikemik kontrolü gösteren alt ve üst sınırlar farklı metodlar arasında değişiklik gösterebilir. Bu nedenle HbA_{1c} için kullanılan testlerde standardizasyon gerekir. GHb değerleri yalnızca kan glukoz seviyesine bağlı olmayıp aynı zamanda eritrosit yaşam süresine de bağlıdır. Klinisyenler HbA_{1c} düzeylerini direk etkilediği gösterilmiş olan demir eksikliği anemisi, kronik böbrek yetmezliği ve kısalmış eritrosit yaşam süresi gibi faktörleri de göz önünde bulundurmaldırlar. Bu yazıda hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu literatür bilgileri ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: HbA_{1c}, anemi, hemoliz

Karbonhidrat molekülleri protein moleküllerine enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla bağlanırlar (1,2). Glikozil transferazların katalizörülüğünde proteinlerin asparagin, serin, treonin ve hidroksilizin amino asitlerine N- ve O-glikozid bağları ile glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetil glukozamin, N-asetil mannozamin ve sialik asitlerin bağlanması ile glikoproteinler oluşur (3).

Nonenzimatik olarak proteinlerin N-terminal amino ve lizin amino asitlerinin ε amino gruplarına glukoz, galaktoz, mannoz, fruktoz, riboz, sialik asitler ve bazı heksozların fosfarillenmiş şekilleri, serbest karbonil grupları ile bağlanırlar. Genel olarak in vivo olduğu gibi in vitro da gerçekleşen bu olay glukozun bağlanması halinde nonenzimatik glikozillenme olarak adlandırılır (1,2).

Nonenzimatik glikozillenme ile in vitro ve in vivo değişime uğradığı ilk olarak gösterilen protein, hemoglobindir (Hb). Erişkin insan eritrositinin başlıca Hb'i olan HbA (HbA₀)'dan nonenzimatik glikozillenme ile oluşan HbA₁ komponentleri ilk olarak 1958'de yapılan çalışmalarda, iyon değiştirici kolon kromatografisi ile izole edilmiş ve elusyon sırasına göre HbA_{1a}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak adlandırılmıştır (4). 1968'lere gelindiğinde ise diyabetik hastalarda anormal bir minör Hb komponenti olan HbA_{1c}'nin 2-3 kat daha yüksek olduğunu tesbit edilmiştir (1,2).

HbA_{1a} da 1978'de *McDonald ve ark.* tarafından HbA_{1a1}, HbA_{1a2} olmak üzere iki alt fraksiyona ayrılmıştır (5). 1980'lerde yapılan çalışmalarda sadece β-N terminal pozisyonlarında değil, aynı zamanda α-N terminal pozisyonlarında bazı lizin amino asitlerine ait ε amino gruplarının da glikozillendiği gösterilmiştir (5). 1984'de *Flückiger ve ark.* tarafından da HbA'nın β-N terminal ve non β-N terminal pozisyonlarda yaklaşık aynı oranlarda glikozillendiği gösterilmiştir (6).

Normal İnsan Hemoglobini

Hb kemik iliğinde 4-6 günlük maturasyon periodu süresinde eritroid prekürsör hücrelerinde sentezlenir. Hb molekülü hücrenin 120 günlük yaşam süresi boyunca tamamen canlı kalır. İnsan Hb'i iki çift birbirine benzemeyen subünitelerin oluşturduğu bir tetramerdir. Bu subüniteler α2-β2 olup herbiri oksijen taşıma yeteneği olan bir hem grubuna bağlanır. Dolaşımında kaldıkları uzun süre boyunca, eritrosit içindeki Hb'de çeşitli yapısal değişiklikler olabilir. Bunlardan en önemlisi nonenzimatik glikozilasyondur (3).

Minör Hemoglobin Komponentleri

HbA (α2 β2) normalde totalin %90'ından fazlasını oluşturur. HbA₂ ise minör Hb komponentlerinden birisi olup farklı globulin zincir genlerinin (δ ve ε), ürünüdür (1,3). Kalan minör komponentler HbA'nın post-transisyonel modifikasyonlarıdır (5). HbA_{1a}, A_{1b} ve A_{1c} yüksek performanslı likid kromatografisi ve iyon değişim kromatografisi ile izole edilmişlerdir. HbA_{1a}, gerçekte iki ayrı Hb komponentini içerir. Bunlar HbA_{1a1} ve HbA_{1a2} dir. HbA_{1c} normal insan eritrositlerinde en bol bulunan minör Hb'dir. Total Hb'nin %5'ini oluşturur (4). Bu

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, VAN

Yazışma Adresi: Dr.Süleyman ALICI

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,65200 VAN

Fax:04322121867

minör komponent diyabetli hastalarda 2-3 kat artmıştır. Bu durum diyabetik hastalarda tesbit edilen “anormalliğin” bir sonucu olarak yorumlanmıştır (1,5).

Glikozile Olmuş Hemoglobinin Yapısı

HbA_{1c}

1966'da, HbA_{1c}'nin majör komponent olan HbA ile aynı olduğu, tek farkının β zincirinin N terminaline bir bağla (muhtemelen bir schiff bazı ile) bağlanmış, bir bloke edici grubun olduğu saptanmıştır (7). Daha sonra, N-terminal peptidi izole edilmiş ve kütle spektroskopisiyle bu bloke edici grubun bir heksoz olduğunu gösterilmiştir. Bunn ve arkadaşları (8) HbA_{1c}'yi hidroliz ederek 1/3 oranında glukoz ve mannoz içeren %25 redükte şeker ürünü elde etmişlerdir. HbA_{1c}'nin borohidrid ile redüksiyonu ve periodate ile oksidasyonundan işaretlenmiş formik asidi elde etmişlerdir. Eğer şeker bir “schiff bazı” ile bağlanırsa son ürün oluşabilir. Bu sonuçlar, HbA_{1c}'nin içindeki şekerin glukoz olduğunu ve bağlanan bir “schiff bazı” yoluyla daha fazla stabil olan, ketoamin bağı sağlayan amodorinin yeniden oluşumuna doğru kaydığını göstermiştir. Ketoaminlerin hidroliziyle oluşan ürünler, glukoz ve C-2 epimeri olan mannozdur (3,9). Bu yapı pekçok kereler bagımsız araştırmalarla teyit edilmiştir. Flückiger ve arkadaşları HbA_{1c}'nin hidrolizini takiben 5-hidroksi furfuralı elde etmişlerdir (6).

Glukoz ilk olarak β zincirinin N terminal amino grubuna bağlanarak hızlı ve tersinir olan birinci reaksiyonla oluşan aldimin yapılı “schiff bazı” (preA_{1c}) meydana getirir. Bu baz oldukça labildir (10). Yavaş ve birinciye oranla daha az tersinir olan ve amodori çevrilmesi olarak adlandırılan ikinci reaksiyonla, ketoamin yapılı şekle (amodori ürününe) dönüşür (3). Nonenzimatik glikozillenme sonucunda, yarı ömrü gün ya da hafta ile ölçülen albumin, kollejen ve myelin gibi proteinlerin ketoamin türevleri ise, bir seri reaksiyon ile, yapıları iyi bilinmeyen kahverenkli, fluoresan özellik gösteren ve protein molekülleri arasında çapraz bağ oluşumuna neden olan maddelere dönüşürler. Amodori ürünü → → ileri glikozillenme ürünleri.

İleri glikozillenme ürünleri tersinir olmadığından, proteinlerin ömürleri süresince birikime uğrarlar (11).

HbA_{1a1}, A_{1a2} ve A_{1b}

Glukozun Hb ile kombinasyonu sonucu HbA_{1c}'nin oluşması akla eritrositlerdeki diğer şekerlerle Hb'nin etkileşiminin olup olmadığı sorusunu getirebilir. Eritrositler glikolitik

metabolizmada kullanılmak üzere bir grup şeker fosfat içermektedirler. Fakat bu şeker fosfatın konsantrasyonları eritrosit içi glukozdan en az 100 kat daha azdır. Glukoz ile kıyaslandığında heksoz 1. karbonda bir aldehit içerir (veya 2. karbonda bir keton grubu) ve 6. karbonda fosfat gibi negatif yüklü bir grup Hb ile daha hızlı ve daha fazla derecede spesifik olarak reaksiyona girer (12). Fosfat grubu bu affinite seviyesi ile ilişkili olarak, pozitif yüklü gruplarla 2,3-difosfogliserat bağlanma bölgesinde etkileşir ve aldehit (veya ketonun) N terminal amino grubu ile schiff bazı oluşmasına neden olur. Eğer eritrositlerde herhangi bir minör Hb komponenti şeker fosfat ile bileşik oluşturabiliyorsa, bu komponentlerin ayrımı için bir metodun geliştirilmesi gerekli olmuştur. *McDonald ve ark.* tarafından geliştirilen kromatografik sistemlerde gösterildiği gibi HbA_{1a}; HbA_{1a1} ve HbA_{1a2} diye adlandırılan iki komponente ayrılmıştır (5).

HbA_{1a1}, A_{1b} ve A_{1c} gibi, hepsinde β zincirinin N terminaline kovalent bağla bağlanan bloke edici gruplar vardır. HbA_{1a1} her zincirde yaklaşık 2 mol fosfat içerir. Oysa HbA_{1a2} bir tane içerir, A_{1b} ve A_{1c} ise hiç içermez.

HbAo

Bunn ve arkadaşları, insan Ao'nun yapısal analizini tanımlayarak az oranda glukoz moleküllerinin kovalent bağ meydana getirdiğini ve α zincirinin N terminal amino grubu içerdiğini göstermişlerdir (8). Ayrıca 2. karbon atomu, tritiumla işaretlenmiş glukozla yapılan deneylerde lizin kalıntılarındaki glukoz bileşiklerinin, β zincirinin N terminalindeki gibi amodori düzenlenmesine gittiği tesbit edilmiştir. HbAo'nun yapısındaki bu farklılıklar intraselüler çevrenin yansımasıdır. Diyabetik hasta eritrositlerinde HbAo'nun glikozilasyonu HbA_{1c}'ye oranla artmıştır (1). Bu sonuçlar HbA' nin glukozla etkileşiminin önceden umulandan daha az spesifik olduğunu gösterir (7).

Glikolize Hemoglobinin Biyosentezi

Bu minör Hb komponentlerinin yapısı hakkında yukarıda sunulan bilgiler sentez şekilleri hakkındaki bazı soruları da beraberinde getirmiştir; Hb'in glikozilasyonu enzimatik kontrol altında mıdır? Kırmızı hücre gelişiminin hangi basamağında değişim olmaktadır? İn vivo çalışmalarda, glikozile Hb'lerin biosentezinin incelenmesinde indirek yol in vivo formasyonlarını takip etmektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada intravenöz olarak transferrine bağlı demir verilmiştir. Sonraki 3 ayda majör ve minör Hb

komponentlerinin spesifik radyoaktiviteleri saptanmıştır. Beklendiği gibi HbA₀'ın spesifik aktivitesi, işaretli demir enjeksiyonunu takiben 10 gün içinde maksimum düzeye ulaşmış ve işaretli eritrositlerin 1/10'unda yaşam süreleri boyunca yavaş olarak azalmıştır. Aksine HbA_{1a}, A_{1b} ve A_{1c}'nin spesifik aktiviteleri hemen hemen lineer biçimde yükselmektedir. Bu veriler Hb'nin glikozilasyonunun yavaş gerçekleştiğini, eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca devam ettiğini gösterir (7). Bu sonucu desteklemek açısından yaşlı eritrositlerdeki HbA_{1c} seviyeleri genç olanlara göre anlamlı şekilde yüksektir. Hemolitik anemi gibi eritrositlerin hemolize olduğu hastalıklarda ve akut kanamalarda HbA_{1c} düzeyleri normalden düşük bulunabilir (3,13,16,17). Yine üremili hastalarda HbA_{1c}'nin normalin altındaki seviyeleri eritrosit yaşam sürelerinin azalmış olmasıyla açıklanabilir (13,14,15). Bunun yanında eritrosit yıkımının yavaşladığı kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi gibi anemilerde HbA_{1c} düzeylerinin yüksek olması beklenebilir. Bu konuda *Alıcı ve ark.'nın* demir eksikliği anemisi saptanmış olgularda yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubuna göre HbA_{1c} düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (18).

İn vitro çalışmalarda, insan retikülositlerinin ve kemik iliğinin, Fe-59 veya karbon-14 ile işaretlenmiş amino asitler ile inkübasyonu sonucu, major kompenente (HbA₀) nazaran, glikolize minör Hb'ler ile radyoaktif birleşmenin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Bu in vitro çalışmalarda A_{1a}, A_{1b} ve A_{1c}, HbA₀'ın post-translasyonel modifikasyonlarının oluşumuyla ilişkilidir. HbA₀'ın HbA_{1c}'ye yavaş dönüşümü bu olayın, eritrositlerdeki glukoz ve Hb'in nonenzimatik bir kondansasyonu olduğunu gösterir. Böylece, HbA_{1c}'nin hücreden bağımsız bir sistemde sentezlenmesi mümkün olabilmektedir. Flückiger ve arkadaşları, saflaştırılmış HbA kolonunu, 55mM (C-14) glukoz ile fizyolojik şartlar altında inkübe etmişler ve gerçek HbA_{1c}'nin kromatografik davranışına, yapısına ve fonksiyonel özelliklerine sahip bir radyoaktif minör Hb komponentinin oluştuğunu göstermişlerdir (6). Bu inkübasyon deneyleri Hb glikozilasyonunun bir nonenzimatik olay olduğunu kuvvetli bir şekilde göstermiştir (6).

Diğer birçok deneylerde de HbA_{1c} invitro olarak sentez edilmeye çalışılmıştır. Bir takım heksoz varyasyonları HbA_{1c} gibi kromatografik ve elektroforetik mobiliteye sahip heksoz ürünleri oluşturmaya müsaittir. Hb glikozilasyonu nonenzimatik olduğu için diğer şekerler de

HbA_{1c}'ye benzer şekilde bileşikler oluşturmaya eğilimlidirler. Genel olarak aldozdan oluşmuş bileşikler ketozlardan daha etkilidirler. Fruktoz gibi, Hb ile kondanse olmuş çeşitli aldozların oranı, şekerin halka formuyla açık formu arasındaki partitisyen kat sayısı olarak belirtilmiştir. Reaksiyonun yavaş olmasındaki ana sebeplerden biri, çoğu aldozda ağırlıklı olarak halka yapısının tercih edilmiş olmasıdır. Hb'e kondanse olmuş galaktoz ve mannozun glukozdan daha hızlı olması, moleküllerinin büyük bir kısmının yapılarını açık formda tutmalarından kaynaklanmaktadır. Proteinlerle aldehid fonksiyonlarının kondansasyonu nonproteine amino gruplarını oluşturduğu için Hb glikozilasyon oranı fizyolojik sınırın üzerindeki pH düzeylerinde açık şekilde yükselmektedir. Yüksek HbA_{1c} seviyeleri in vitro olarak çeşitli şekerlerle sağlam eritrositlerin inkübasyonunu takiben saptanabilir (7).

Birçok faktör bu deneylerin yorumunu zorlaştırmıştır. İlk olarak, eritrosit membranından geçen monosakkaritlerin transport oranları arasında farklılıklar vardır. İkincisi, belli şekerlerin metabolizması ve intraselüler konsantrasyonları Hb ile olan etkileşimi değiştirebilir. Üçüncüsü, birçok laboratuarda ölçümler hızlı kromatografik veya elektroforetik tekniklerle ayrılmamış numunelerde yapılmaktadır. Böylece, preA_{1c} ve A_{1c} beraber ölçülmektedir (19).

HbA_{1c} formasyonu için iki mekanizma öne sürülmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi, asıl HbA_{1c}'den ayırt edilemeyen bir bileşim in vitro olarak Hb ile glukozun fizyolojik şartlar altında inkübasyonu ile meydana getirilebilir. İn vivo sentezde bulunan benzer oran sabitesiyle beraber bu fikirler β-N terminalle, serbest glukozun direk kondansasyonunu kuvvetli bir şekilde destekler. Alternatif olarak Hb glukoz-6-fosfatla ilk bileşiği meydana getirebilir. Daha sonra bir fosfatazla HbA_{1c}'ye dönüştürülebilir. Glukoz-6-fosfat'ın Hb ile reaktivitesinin çok hızlı oranda meydana gelmesi ve yapısal spesifikliğinin yüksek derecede olması bu son mekanizmayı destekler görünmektedir. Yine de birçok faktör bunu desteklememektedir. Bunlar; 1-HbA_{1a2} düzeyi (β-N-G-6-P bileşiği olduğu düşünülüyor) diyabetik hastalarda yükselmez. 2-Eritrosit G-6-P'ı diyabetik hastalarda normal ya da çok hafif yükselmiştir. 3-İn vivo olarak glukoz Hb'in diğer bölümleri ile bileşik oluşturabilir. 4-Demir kinetik verileri HbA_{1a1} ile uygun değildir (7,19).

Glikozile Hemoglobinin Fonksiyonel Özellikleri

Nonenzimatik glikozilasyonla Hb yapısında meydana gelen modifikasyonunun oksijen bağlama yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını tayin etmek önemlidir. Bu durum saflaştırılmış Hb'ler üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Organik fosfatların yokluğunda saflaştırılmış HbA_{1c}'nin, HbA₀'a benzer şekilde oksijen affinitesinin olduğu gösterilmiştir. 2,3-DPG, Hb fonksiyonlarını modifiye eden önemli bir intraselüler faktördür. HbA₀'a kıyasla HbA_{1c}'nin oksijen affinitesinde azalmaya sebep olmaktadır (7).

HbA_{1a1} ve A_{1a2}'nin, HbA₀'dan daha az oksijen affinitesi vardır. Yani, 2,3-DPG bağlama bölgesinde şeker fosfatın kovalent bağını muhafaza ederek, nonenzimatik glikozilasyonun, saflaştırılmış minör komponentlerin fonksiyonları üzerinde söylenen etkilere sahip olduğu düşünülürse, sağlam eritrositlerin oksijenizasyonu muhtemelen HbA_{1c} ve diğer minör komponentlerin değişimleriyle anlamlı bir şekilde etkilenmeyecektir. Bir diyabetik hasta grubunda kanın oksijen dissosiyasyon eğrisi çalışılmış ve gerçek oksijen affinitelerinin normal kanla kıyaslanabilir ölçüde olduğu bulunmuştur (7). Non-diyabetik hasta kanlarının ölçülebilir 2,3 DPG seviyeleri, diabetik hasta kanıyla kıyaslandığında, diabetik hasta kanının, oksijen affinitesinde çok hafif bir artma olabilmektedir. Bu da muhtemelen yüksek HbA_{1c} seviyesine bağlıdır (7). Bu konuyla bağlantılı olarak *Alıcı ve ark.'nın* yüksek HbA_{1c} düzeylerine sahip demir eksikliği anemili hastalarda yaptıkları çalışmada solunum fonksiyon testleri ve diffüzyon kapasitesi ile HbA_{1c} düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (20). İntraselüler Hb fonksiyonlarındaki bu önemsiz değişikliğin klinikte hiç bir önemi yoktur (7).

Glikozile Hemoglobinin Klinik Önemi

HbA_{1c} glukoz ve Hb'in eritrosit içerisinde kondansasyonu ile irreversibl ve yavaş olarak oluşmaktadır. Plazmadaki glukoz eritrosit içersine hızlandırılmış difüzyonla girer. Buna göre eritrosit içersindeki HbA_{1c} yüzdesi plazma glukozunun "kümülatif" ortalamasını yansıtır. Glikozillenmiş Hb parametresinin diyabetes mellitüsün tanısında, diyabetik hastaların kontrolünde ve diyabetes mellitüs komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bulguları kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin saptanması ile diyabet

tanısının konulamayacağını fakat diyabetiklerin metabolik durumlarının sağlıklı olarak kontrol edilebileceğini göstermektedir (21). Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir (21). Diyabetik hastalarda glikozillenmiş Hb değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığı, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığı, lökosit adhezyonunun azaldığını, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca glikozillenmiş Hb düzeyi yüksek olan diabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (4). Diyabetik hastalarda büyüme hormon düzeyinin diyabetik gebelerde ise koriyonik gonodotropin, östradiol ve prolaktin düzeylerinin, glikozillenmiş Hb düzeyine bağımlılık gösterdikleri saptanmıştır (21). Glikolize Hb değerlerinin diyabetik gebelerde 3. trimesterde düşüş göstermesi anlamlıdır. Bu durum iyi bir diyabetik kontrolü yansıtır. Bununla birlikte HbA_{1c} düzeylerindeki azalma gebelerde dolaşıma bol miktarda çıkan genç eritrositlere de bağlı olabilir. Çünkü kronik anemi HbA_{1c} düzeyini yükseltirken (18,22,23,24), hemolitik durumların ise HbA_{1c} düzeylerinde düşüşe neden olduğu bilinmektedir (16,17). Non-diabetik gebe kadınlarda HbA_{1c} düzeylerinde anlamlı azalma bildirilmiştir. Glikolize Hb eritrosit içersindeki Hb ve glukoz arasındaki nonenzimatik reaksiyon ile oluştuğu, glikozillenmiş Hb konsantrasyonunda eritrositlerin gelişim evresi ile plazmadaki glukoz seviyesine bağlı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (5). Normoglisemik kişilerde Hb glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA_{1c} seviyelerinin kullanılabilceği belirtilmektedir. HbA_{1c} konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri bu yüzden HbA_{1c}'nin yalnız diabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tesbit etmek amacıyla kullanılabilir (13,18). Demir eksikliği anemisinde tedavi öncesi yüksek HbA_{1c} seviyeleri tesbit edilmiş ve tedavi ile birlikte HbA_{1c} seviyelerinde anlamlı düşme olduğu bildirilmiştir (18,22).

Nonenzymatic Glycosylation of Hemoglobins

Abstract:

Glycosylated hemoglobins (GHb) are formed through progressive glycosylation of HbA₀ B-chains in proportion to blood glucose concentration. HbA_{1c} is commonly used to assess long-term blood glucose control in patients with diabetes mellitus, because the HbA_{1c} value has been shown to predict the risk for the development of many of the chronic complications in diabetes. There are currently four principal glycohemoglobin assay techniques (ion-exchange chromatography, electrophoresis, affinity chromatography and immunoassays). The ranges indicating good and poor glycaemic control can vary markedly between different assays. Therefore optimal use of HbA_{1c} testing requires standardisation. Values of GHb do not only depend on the blood glucose level but also on red cell lifespan. Clinicians should know that a variety of factors have been shown to directly influence HbA_{1c} values, e.g. iron deficiency anaemia, chronic renal failure and shortened red blood cell life span. In this paper, nonenzymatic glycoylation of hemoglobins is discussed in detail in the light of literature findings.

Key Words: HbA_{1c}, anemia, hemolysis

Kaynaklar

- 1- Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins; relevance to diabetes. Am J Med 70: 325-30, 1981.
- 2- Stettler C, Mueller B, Diem P. What you always wanted to know about HbA_{1c}. Schweiz Med Wochenschr 130(26):993-1005, 2000.
- 3- Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Edward RA editors. Tietz Test Book of Clinical Chemistry, Second Ed. USA: WB Saunders Company 980-981, 1994.
- 4- Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of complications of diabetes mellitus. Ann Rev Biochem 50:385-432, 1981.
- 5- McDonald MS, Snapiro R, Bleichman M, Bunn HF. Glycosylated minor components of human adult hemoglobin. J Biol Chem 253: 2327-32, 1978.
- 6- Flückiger R, Woodtli T, Berger W. Quantitation of glycosylated hemoglobin by boranate affinity chromatography. Diabetes 33: 73-6, 1984.
- 7- Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of proteins: Its role in diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, editors. Joslin' s Diabetes Mellitus, 13th edition. Philadelphia: A waverly Company, 136-45, 1994.
- 8- Bunn HF. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes 30: 613-7, 1981.
- 9- Calbreath DF. Carbohydrate biochemistry. In: Calbreath DF, edition. Clinical Chemistry A Fundamental Text book. Philadelphia: WB Saunders, 271-2, 1992.
- 10- Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. Am J Clin Nutr 29: 859, 1976.
- 11- Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. Am J Med 70: 331-8, 1981.
- 12- Flock EV, Bennett PH, Savage PJ, Webner CJ, Howard BV, Rusnforth NB. Bimodality of glycosylated Hb distribution in Pima Indians. Diabetes 28:984-9, 1979.
- 13- Dudozak R. Glycosylated hemoglobins (GHb); an index of red cell survival. Blood 59: 1348-50, 1982.
- 14- Nakao T, Matsumoto H, Okada T, Han M, Hidaka H, Yoshino M, Shino T, Yamada C, sNagaoka Y. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A_{1c} levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Intern Med 37(10):826-30, 1998.
- 15- Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA_{1c} can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. Diabetes Care 21(10):1732-5, 1998.
- 16- Gram-Hansen P, Mourits - Andersen HT, Eriksen JE, Olesen LL. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and acute hemolytic anemia. Ugeskr - Laeger 152(7): 477-9, 1990.
- 17- Frietsch T, Segiet W, Schutz P, Haux P, Lorentz A. Perioperative monitoring of hemoglobin fractions in homozygous sickle cell disease. Anaesthetist 48(4):231-5, 1999.
- 18- Alıcı S, Vural H, Ecirli Ş. Demir eksikliği anemisinde HbA_{1c} ve fruktozamin değerleri. Türkiye Tıp Dergisi 4:371-75, 1997.
- 19- Garlick RL, Mazer JS, Higgins PJ, Bunn HF. Characterization of glycosylated hemoglobins. J Clin Invest 71: 1062-72, 1983.
- 20- Alıcı S, Uzun K, Üçok K, Doğan E, Gökbel H. Demir eksikliği anemisinin HbA_{1c} ve solunum fonksiyonlarına etkisi. XV. Gevher Nesibe Tıp Günleri Kayseri, Mayıs 116, 1997.
- 21- Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated Hb. Am J Med 70:331-8, 1981.
- 22- Brooks AP, Metcalfe J, ay JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated HbA₁. Lancet ii:141, 1980.
- 23- De Block CE, Van Campenhout CM, De Leeuw IH, Keenoy BM, Martin M, Van Hoof V, Van Gaal LF. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. Diabetes Care 23(9):1384-8, 2000.
- 24- Tarım O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A_{1c} in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int 41(4):357-62, 1999.

