

Diabetes Mellitusta Metabolik Hafızanın Rolü

The Role of Metabolic Memory in Diabetes Mellitus

Hürmet KÜÇÜKKATIRCI^{1,*}, Zeynep CAFEROĞLU², Nihal HATİPOĞLU³

ÖZ

Diabetes Mellitus, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan, önemli bir halk sağlığı problemidir. Diyabete spesifik hiperglisemi, çeşitli ilaçlar veya ekzojen insülin uygulaması yolu ile klinik olarak kontrol edilmeye çalışılmaktadır fakat gerek tedavi gerekse takipteki gelişmelere rağmen diyabetli birçok hastada vasküler komplikasyon gelişme durumunun önüne hâlen tam anlamı ile geçilememiştir. Çeşitli epidemiyolojik ve geniş kapsamlı çalışmalar, erken ve yoğun hiperglisemi kontrolünün diyabet ile ilişkili komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir ve ilgili çalışmaların tamamı, erken glisemik kontrolün gerekliliğini vurgulamaktadır. Erken dönemdeki hiperglisemi kontrolü yakın zamanda "metabolik hafıza" olarak tanımlanmıştır. Mitokondri ve endotel hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi, mitokondriyal deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı, protein kinaz C aktivasyonu, poliol ve hekzoamin yolağı aktivasyonu, ileri glikozilasyon son ürünlerinin ve reseptörlerinin artışı gibi birçok mekanizma metabolik hafıza patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar, gen ekspresyonunu kalıcı olarak indükleyerek epigenetik değişikliklere neden olmaktadır. Metabolik hafıza; histon modifikasyonu, DNA metilasyonu ve mikro-ribonükleik asit (RNA) ile ilişkili mekanizmalar gibi epigenetik değişiklikler ile gerçekleşir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde ise metabolik hafıza teorisi, metabolik kontrolü en kısa sürede sağlamak için erken ve yoğun tedavi rejiminin gerekliliğini vurgulamaktadır. Uzun süreli diyabetik komplikasyonları en aza indirmek amacıyla erken ve yoğun hiperglisemi kontrolünün yanı sıra, reaktif oksijen türleri ve glikozilasyonu azaltabilen terapötik ajanlardan ve/veya epigenetik tedaviden de yararlanılabilir. Bu derlemede; metabolik hafıza teorisine, metabolik hafızanın tanımı ve patogenezinin, epigenetik mekanizmalara ve terapötik yaklaşımlara yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diyabetik Komplikasyonlar, Epigenetik, Metabolik Hafıza.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus, is an important public health problem that causes increased morbidity and mortality. Hyperglycemia, specific sign of diabetes; tried to be controlled clinically exogenous insulin administration or various drugs however, despite developments treatment and follow-up, development of vascular complications hasn't been completely prevented in many diabetic patients. Several epidemiological, comprehensive studies have shown that early-intensive control of hyperglycemia reduces risk of diabetes-related complications. These studies emphasize need for early glycemic control. Early control of hyperglycemia has recently been defined as "metabolic memory". Different mechanisms, such as overproduction of free oxygen radicals in mitochondria and endothelial cells, mitochondrial deoxyribonucleic acid (DNA) damage, protein kinase C activation, polyol-hexosamine pathway activation, increased production of advanced glycation end products (AGEs) and AGE receptor overexpression play an important role in metabolic memory pathogenesis. These mechanisms induce gene expression permanently and causing epigenetic changes. Metabolic memory occurs through epigenetic changes such as histone modification, DNA methylation and micro-ribonucleic acid (RNA)-related mechanisms. From a clinical point of view, metabolic memory theory emphasizes necessity of an early-intensive treatment regimen to achieve metabolic control as soon as possible. In addition to early intensive hyperglycemia control, therapeutic agents or epigenetic therapy can reduce reactive oxygen species and glycosylation also be used in order to minimize long-term diabetic complications. In this review, metabolic memory theory, definition and pathogenesis of metabolic memory, epigenetic mechanisms and therapeutic approaches are evaluated.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, Epigenetics, Metabolic Memory.

¹ Öğr. Gör., Kapadokya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Nevşehir, hurmet.kucukkatirci@kapadokya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1702-2586.

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, zcaferoglu@erciyes.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7226-5636.

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, nihalthatipoglu@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-0991-6539.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), diyabete özgü komplikasyonlar nedeni ile yaşam kalitesinin azalmasına ve morbiditenin artmasına neden olan ciddi ve büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetin ayırt edici özelliği olan hiperglisemi, ekzojen insülin uygulaması veya ilaçlar yoluyla (insülin sekresyonu arttırılarak, karaciğerden glikoz salınımı azaltılarak, iskelet kası ve yağ dokusunda glikoz kullanımı arttırılarak, besinlerden glikoz emilimi geciktirilerek ve inkretin sistem uyarılarak) klinik olarak kontrol edilmeye çalışılır. Tedavide yaşanan gelişmelerin yanında teknolojik ilerlemeler, gelişmiş glikoz monitarizasyonu ve gelişmiş glisemik kontrol belirteçlerini klinik kullanıma sunmuş ve böylece hipergliseminin daha sıkı kontrol edilmesine olanak sağlamıştır.¹ Hem tedavi hem de takipteki ilerlemelere rağmen birçok DM'li hastada vasküler komplikasyon gelişme durumu henüz tam olarak önlenememektedir.

Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışmasında (Diabetes Complications and Control Trial, DCCT), tip 1 DM'li hastalar normogliseminin sağlanması amacıyla standart ve yoğun tedavi alanlar üzere iki gruba ayrılmıştır.² Mikrovasküler komplikasyon gelişme riskinin yoğun tedavi alan hastalarda ciddi ve anlamlı şekilde azalmasının gözlenmesi ile beraber çalışma 6,5 yıl sonra sona erdirilmiş ve hastaların tamamı yoğun tedaviye alınmıştır.²

DCCT çalışmasını takiben gerçekleştirilen Diabetes Mellitus Tedavi, Epidemiyoloji ve Komplikasyon Çalışmasında (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC), DCCT çalışması sonucunda yoğun tedaviye geçmelerine rağmen çalışma boyunca (6,5 yıl) standart tedavi alan hastaların, yoğun tedavi alan hastalara kıyasla makro ve mikrovasküler komplikasyon insidansının hâlen daha yüksek olduğu gözlenmiştir.³ Dolayısıyla, EDIC çalışmasının verileri makrovasküler komplikasyonlarda erken glisemik kontrolün öneminin uzun süreli takiplerle daha belirgin hâle gelebileceğini düşündürmektedir. Son

olarak, iki çalışmanın da sonuçları yoğun tedavi alan tip 1 DM'li hastaların, standart tedavi alan hastalara kıyasla uzun vadeli bozulmuş glomerüler filtrasyon hızı (GFH) riskinin (22 yıl takip) anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir.²⁻⁴ Bu iki çalışmanın verileri (DCCT ve EDIC), İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasının (The United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) verileri ile desteklenmiştir.⁵ Uzun süreli takipte iki grupta da (standart-yoğun tedavi) hemoglobin A1c (HbA1c) oranları benzer seyretmesine rağmen yoğun tedavi alan gruptaki hastalarda standart tedavi alan gruba kıyasla vasküler komplikasyonların ve olumsuz klinik sonuçların daha az gerçekleştiği saptanmıştır.^{6, 7} Bu sonuçlar, erken metabolik kontrolün, uzun vadede diyabetli hastalarda kalıcı yararlı etkileri olduğunu düşündürmektedir.^{6,7}

Steno Diyabet Çalışması-2'nin (The Steno Diabetes Study-2, STENO-2) sonuçları ile birlikte tip 2 DM ve metabolik hafıza ile ilişkili kanıtlar daha da güçlenmiştir.⁸ Bu çalışmada hastalar, sıkı glikoz regülasyonu ve renin-angiotensin sistem blokerleri, aspirin ve lipit düşürücü ajanların kullanımı ile 7,8 yıl çok faktörlü müdahale ve 5,5 yıl takip periyodu olmak üzere ortalama 13,3 yıl takip edilmiştir.⁸ Çalışmanın sonucunda, tip 2 DM'li ve mikroalbuminüri hastalarda kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranında anlamlı azalma görülmüştür.^{4,8}

Konu ile ilgili dikkat çeken bir diğer çalışma ise Veterans Affairs Diyabet Çalışmasıdır (Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT).⁹ Çalışmada yoğun tedavi sonucunda hastaların HbA1c seviyelerinde %1,5 oranında düşüş ve 10 yıllık takip periyodunda yoğun tedavi alan hastaların kardiyovasküler risk insidansının standart tedavi alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, çalışmada, yoğun tedavi alan hastaların koroner arter kalsiyum düzeylerinin düşük olmasıyla tedavinin daha faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.⁹

Bütün hâlinde değerlendirildiğinde, bahsedilen çalışmaların tamamı, erken glisemik kontrolün gerekliliğini desteklemektedir. DCCT/EDIC çalışmalarının araştırmacıları bu durumu “metabolik hafıza” olarak adlandırmıştır.¹ Bu derlemede; literatür ışığında, metabolik hafızanın tanımı ve patogenezi, metabolik hafızada rol oynayan epigenetik mekanizmalar ve terapötik yaklaşımlar hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

“Metabolik Hafıza”nın Tanımı

Metabolik hafıza; diyabette başlangıçtaki metabolik bozukluk ve hatta geçici hiperglisemik atakların etkisinin, sonrasında kan şekeri kontrolü sağlansa bile epigenetik değişikliklere neden olduğu ve böylece kalıcı bir etki ile ilerleyen dönemlerde kardiyovasküler komplikasyonlara aracılık ettiği durum olarak tanımlanabilir. Bu durum, erken dönem metabolik değişikliklerin ileriki dönemdeki etkilerini ve komplikasyon risklerini vurgulamaktadır.¹⁰

Bireyde uzun dönemde gerçekleşebilecek diyabetik komplikasyonları azaltmak için erken ve yoğun hiperglisemi kontrolüne ek olarak metabolik kontrol sağlanmalı, hücrel reaktif oksijen türlerinin ve glikozilasyonu azaltan ajanların normal seviyede olması amaçlanmalıdır. Metabolik hafıza terimi, bahsedilen çok erken - yoğun tedavinin gerekliliğini düşündürmekte ve vurgulamaktadır.¹⁰

“Metabolik Hafıza”nın Patogenezi

Yıllardır birçok araştırmacı, diyabet tedavisinde erken glisemik kontrol sağlanmasına rağmen diyabetik komplikasyonların neden devam ettiği sorusuna cevap aramaktadır.¹¹⁻¹⁴ Dolayısıyla, bu doğrultuda birçok hipotez geliştirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Metabolik Hafızanın Varlığını Açıklayan Başlıca Hipotezler¹¹

SEBEP	SONUÇ
Kötü glisemik kontrol	Oksidatif stres ve/veya ileri glikozilasyon son ürünlerinin aşırı artması, doku ve organ hasarı riskini artırır.
Kötü glisemik kontrol	Artmış renal hasar riski, kardiyovasküler komplikasyon görülme olasılığını artırır.
Kötü glisemik kontrol	Serbest nitrojen/oksijen radikalleri ve ileri glikozilasyon son ürünleri, mitokondriyal DNA hasarı riskini artırır.

DNA: Deoksiribonükleik Asit

Diabetes Mellitusu olan hastalarda var olan kronik hipergliseminin diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.¹¹ Diyabetik komplikasyon gelişiminde rol oynayan kilit faktörlerden bir diğeri de oksidatif stres artışına neden olan mitokondri ve endotel hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimidir. Ekstrasellüler alanda yüksek glikoz seviyesi, endotel hücrelerde yüksek glikoz seviyesi ile paralel seyretmektedir. Endotel hücrelerde ve mitokondride yüksek miktarda metabolize edilen glikoz, daha fazla serbest radikal üretilmesine neden olur. Bu durumun sonucunda özellikle peroksitler gibi son derece aktif moleküllere karşı vücudu koruyan endojen sistem aktivitesinin de azalması ile birlikte oksidatif stres düzeyi daha da yükselir.^{1, 11}

Mitokondride reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, diyabette kronik komplikasyonların gelişimine yol açan zincir reaksiyonlarının ilk aşamasını oluşturmaktadır. Bu durum, metabolik hafızanın kısır döngüsü olarak tanımlanmaktadır. Mitokondriyal solunum zincirine aşırı miktarda salınan serbest radikaller; protein kinaz C aktivasyonu, polioli ve heksoamin yolağı aktivasyonu ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu gibi birçok intrasellüler yolağı tetikler. Bu duruma ek olarak, serbest radikaller kronik diyabetik komplikasyonlarının patogeneziinde rol oynayan bir dizi genin ekspresyonunu da

değiştirebilmektedir. Protein kinaz C aktivasyonu; çeşitli adhezyon moleküllerinin, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin ekspresyonunu kuvvetlendirir.¹¹ Aynı zamanda, nükleer faktör- κ B'yı (NF- κ B) uyararak vasküler hücrelerde tümör-nekrozis faktör (TNF)- β , interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, siklooksijenaz-2 ve nitrik oksit (NO) sentetaz dahil olmak üzere 150'ye yakın pro-inflamatuvar geni aktive eder.^{4, 11}

Artmış oksidatif stres, prostasiklin üretimini düşürürken ekstrasellüler matriks sentezini ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretimini artırır. Bu durumun sonucunda, lökosit ve plateletlerin endotele adhezyonu hızlanır. Makrofaj ve lenfositlerin aktivasyonu ve ardından subendotelial aralığa göçü, serbest radikallerin yanı sıra hidrolitik enzimlerin, TNF- α ve IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı tetikleyen bir diğer faktördür. Reaktif oksijen türlerinin NO ile etkileşimi peroksinitrit üretimine yol açar. Bu bileşiğin tiol/tiyoeter grupları üzerinde güçlü oksitleyici; mitokondriyal kompleks I ve IV, mangan süperoksit dismutaz (MnSOD), gliseraldehit-3-fosfat-dehidrojenaz (GAPDH) ve voltaj-bağımlı anyon kanalları üzerinde de güçlü nitrasyon etkisi vardır. Bu bileşik aynı zamanda hücre içi glutasyon konsantrasyonunu azaltır ve DNA sarmalına zarar verir.^{1, 4, 11}

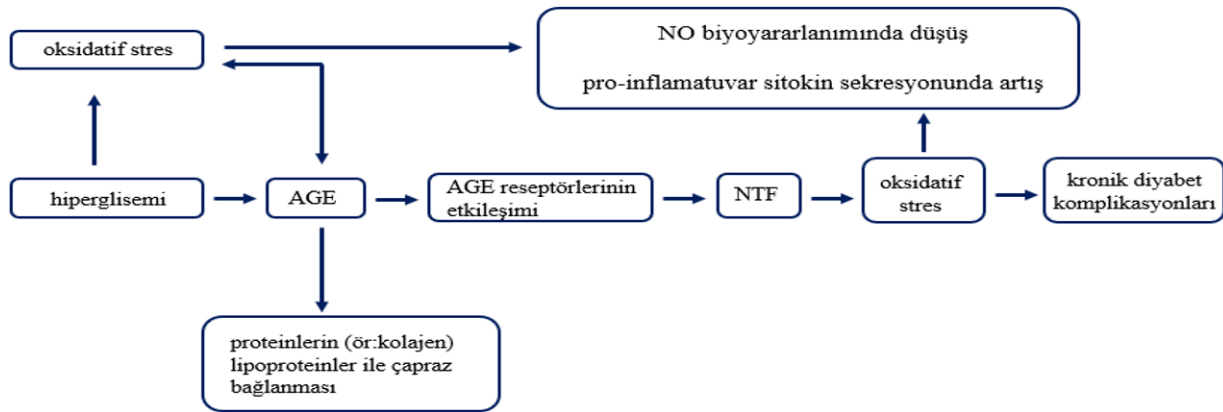
Hiperglisemi ve oksidatif stres, kronik inflamasyon riskini arttıran MMP-2 ve MMP-9 gibi metalloproteinazların (MMP) serum konsantrasyonunu ve ekspresyonunu artırır. Bahsedilen süreçlerin tamamı vasküler kasılma ve gevşeme mekanizmasını bozar, platelet aktivitesini artırır ve vasküler düz kasların proliferasyonunu uyarır. Bu durum, makro ve mikro anjiyopatik lezyonların gelişmesi ve ilerlemesi ile sonuçlanır.¹¹⁻¹⁵

Yüksek kan glikozu seviyesinin NO'nın endotelial üretimini inhibe ederek anormal

vasküler reaktiviteye neden olduğu ve doku ve organların perfüzyonunu bozduğu bilinmektedir. Diğer yandan, hipergliseminin ve oksidatif stresin indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesini arttırdığı ve NO sentezini hızlandığını tespit eden çalışmalar da mevcuttur. Bu durum sonucunda mitokondriyal elektron transferi proteinleri hasar görür, peroksit detoksifikasyonu azalır ve sonuç olarak glikoz metabolizması, poliol ve heksokinaz yollarına yönlendirilir. Bahsedilen durum ile eş zamanlı olarak gerçekleşen protein/lipit glikozilasyonu ve endotelial hücre apoptozu vasküler reaktivitenin bozulmasına sebebiyet verir. Hipergliseminin doku ve organlar üzerindeki toksik etkisi genellikle geri dönüşümsüz bir süreç olan ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) üretimini artırması ile de ilişkilidir. AGE molekülleri, indirgenmiş glikozun lipitler, nükleik asitler ve proteinlerin serbest amin grubu ile non-enzimatik reaksiyonu sonucunda oluşan bileşiklerdir.¹¹

İntrasellüler protein glikozilasyonu ve AGE oluşumu, hiperglisemi durumunda da olduğu gibi mitokondride serbest radikal üretimini hızlandıran birçok genin transkripsiyonunu modifiye eder. AGE'ler ekstrasellüler matriks proteinleri ile çapraz bağ oluşturabilirler, bu durum proteinlerin yapı ve fonksiyonunun değişmesine neden olur. AGE reseptörlerinin çeşitli hücrelere bağlanması, diyabetik komplikasyonlar ile ilişkili genlerin ekspresyonunu etkileyen NF- κ B aktivasyonuna neden olur.^{4, 11}

Özetle, mitokondriyal solunum zinciri proteini glikozilasyonunun metabolik hafıza kavramında önemli rolü olduğu görülmektedir. Mitokondriye yoğun glikoz akışı ve mitokondride AGE retansiyonu, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve aktivasyonuna neden olur.¹¹ Şekil 1, metabolik hafıza döngüsünü özetlemektedir.



Şekil 1. Metabolik Hafıza Döngüsü¹¹

NTF: Nörotrofik Faktörler

Epigenetik Mekanizmaların Metabolik Hafızadaki Rolü

Epigenetik, doğal veya doğal olmayan modifikasyonlar yolu ile gen ifadesinde meydana gelen değişiklikleri inceleyen bir bilimdir.¹⁶ Epigenetik modifikasyonlar; çeşitli faktörlerin etkisi sonucunda, genetik kodu değiştirmeden gen ifadesini değiştirerek varyasyonlara neden olabilen, kalıtsal özellik taşıyan ve hücre bölünmesi aracılığı ile nesillere aktarılabilen farklılıklar olarak ifade edilmektedir.¹⁷ Yakın zamanlı çalışmaların sonuçları, epigenetik mekanizmaların metabolik hafızayı açıklamada genetik ve çevresel faktörler arasında önemli bir arayüz olduğu düşündürmüştür.^{4, 18}

Hiperglisemi, kan glikoz seviyesinin normalleşmesinden sonra özellikle inflamatuvar genlerin tutulumu aracılığıyla günlerce devam eden çeşitli epigenetik değişikliklere neden olabilir.⁴ Metabolik hafıza ile ilişkisi incelenen epigenetik mekanizmalar arasında, post-translasyonel histon modifikasyonu (PTHMs) ve DNA metilasyonu, üzerinde en çok durulan mekanizmalardır.⁴ Yüksek kan glikozu seviyesi, PTHMs'lerin ve DNA metiltransferaz'ın aktivitesini zaman içerisinde geri dönüşsüz olarak değiştirebilir. Bu mekanizmalar ışığında metabolik hafızanın uzun süreli, zararlı etkilerini açıklanabilir.^{4, 19}

DCCT ve EDIC çalışmasında yer alan tip 1 DM'li hastaların kan monosit ve lenfosit hücrelerindeki DNA ve kromatin analizinde, DCCT çalışması boyunca standart tedavi alan hastaların monosit hücrelerindeki inflamatuvar gen ekspresyonunun (H3K9ac geni), yoğun tedavi alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{2, 3, 20} DCCT'yi takiben gerçekleştirilen EDIC çalışmasında, DCCT sürecinde standart tedavi alan hastaların yoğun tedavi alan hastalara kıyasla nefropati ve retinopati yaşama sıklıklarının anlamlı olarak daha sık olduğu gözlenmiştir.^{3, 20} Ek olarak, bu çalışmalarda HbA1c seviyesi ile H3K9ac geni arasında anlamlı ilişki saptanması ve H3K9ac'nin histon hiperasetilasyonu ve kronik hiperglisemi yoluyla sürekli kromatin gevşemesine neden olduğunun bilinmesi tip 1 DM'li hastalarda H3K9ac geninin metabolik hafıza üzerinde önemli etkisi olduğunu düşündürmektedir.²⁰

DCCT ve EDIC kohortlarında incelenen bir diğer mekanizma ise DNA metilasyonudur. DCCT çalışmasının başlangıcında ve EDIC çalışmasının başlangıcından 17 yıl sonra aynı katılımcılardan tam kan alınmış ve genomik DNA'daki DNA metilasyonu incelenmiştir.^{2, 3, 21} Yaş, cinsiyet ve hücre-tipi kompozisyonu gibi ortak değişkenler için yapılan düzenlemelerden sonra, standart ve yoğun tedavi alan hastalarda farklı şekilde metillenmiş (hipo-hiper) 150-250 gen bölgesi

saptanmıştır. Standart tedavi alan hastaların hem kan hem de monosit hücrelerinde özellikle hiperglisemi ve ilişkili komplikasyonlarda rol oynayan farklı şekilde metillenmiş bölgelerin anlamlı olarak daha yaygın olduğu gözlenmiştir. Hastalardan hem DCCT çalışmasının başlangıcında hem de EDIC çalışmasının başlangıcından 17 yıl sonra alınan tam kan ve monosit hücrelerinde DNA metilasyonu ile ortalama HbA1c seviyesi arasında anlamlı ilişkinin saptanması, tam kan ve monositlerde bir dizi diferansiyel metillenmiş lokusun tanımlanmasına olanak sağlamıştır.²¹ Epigenetik mekanizmalar ile geçmiş hiperglisemi sıklığı arasındaki tutarlı ilişki, epigenetik mekanizmaların metabolik hafızada önemli rol oynadığının en güçlü kanıtıdır.^{20, 21}

PTHMs ve DNA metilasyonuna ek olarak tanımlanan farklı epigenetik mekanizmalar da mevcuttur. Bu başlık altında mikroRNA'ların (miRNA) yer aldığı mekanizmalar öne çıkmaktadır.⁴ Gen ekspresyon regülasyonu, miRNA'lar da dâhil olmak üzere kodlayıcı olmayan RNA'lardan etkilenebilir ve bu durum metabolik hafızanın modülasyonunda anahtar rol oynayabilir. Bugüne kadar 2000'den fazla insan miRNA'sının tanımlanmış olması miRNA'ları epigenetik düzenleyici moleküllerin en yoğun bulunduğu sınıflardan biri yapmaktadır. miRNA'ların DNA metilasyonu ve miRNA genlerine dahil olan enzimleri hedefleyebilme, RNA aktivasyonu adı verilen bir fenomen olan promotör bölgelere doğrudan bağlanarak hedef gen transkripsiyonunu doğrudan baskılayabilme ve uyarabilme yeteneği, epigenetik tedavide miRNA'lardan yararlanmayı amaçlayan çeşitli farmakolojik inovatif yöntemlerin geliştirilmesine imkan sağlamıştır.⁴

Terapötik Yaklaşımlar ve Beklentiler

Mevcut ve artmakta olan veriler, hipergliseminin uzun süreli komplikasyonlarda oldukça önemli rolü olduğunu doğrulamaktadır.²⁻⁴ Bu sebeple, DM'li hastalarda terapötik yaklaşımların başarılı olabilmesi için erken ve yoğun hiperglisemi kontrolü zorunludur. Ek olarak,

erken ve yoğun hiperglisemi kontrolü, postprandiyal hiperglisemi kontrolünü de içermelidir. Çünkü postprandiyal hiperglisemi, hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda HbA1c düzeyi üzerinde güçlü etkiye sahiptir ve spesifik reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükler.²²

Bir diğer olası strateji de erken ve yoğun hiperglisemi kontrolü ile birlikte AGE formasyonunu, AGE reseptörü ekspresyonunu ve oksidatif stres oluşumunu azaltmaktır.^{4, 7} Şu anda tip 2 DM tedavisinde kullanılan birçok ilacın AGE formasyonunu bloke edici etkisi olduğu bilinmektedir. Metformin ve pioglitazonun in vitro uygulamalarda AGE formasyonunu önlediği gösterilmiştir.⁴ Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin II alt tip 1 reseptörü (AT-1) blokerleri kan basıncını kontrol ederken aynı zamanda AGE formasyonunu da azaltabilmektedir.⁴ Telmisartan, AGE reseptörü mesajcı RNA (mRNA) seviyelerini azaltır ve aşamalı olarak süperoksit oluşumunu inhibe eder. Ek olarak, bahsedilen ilaçlar aynı zamanda antioksidan etki de göstermektedir özellikle AT-1 blokerleri ile ilgili hiperglisemi ile indüklenen oksidatif strese karşı spesifik etkisi ve metabolik hafızada önemli rolleri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.^{7, 22} Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, terapötik yaklaşımlarda hiperglisemi tedavisi ile birlikte AGE formasyonunu önleyici stratejilerin de hedef alınması gerektiği açıktır.^{1, 7, 22}

Epigenetik tedavi, son zamanlarda oldukça dikkat çekmektedir. miRNA yolaklarını hedef alan ve seçici gen terapisi için miRNA'lardan yararlanmayı amaçlayan çeşitli farmakolojik inovatif yöntemler geliştirilmektedir ve miRNA benzeri veya antagonist etkilerini gösteren ilaçları deneyen çeşitli deneysel çalışmalar mevcuttur.^{4, 23} Bu kapsamda, in vivo uygulamada kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde umut verici sonuçlar elde edilmiştir.⁴ Ek olarak, epigenetik mekanizmaları hedef olarak geliştirilen yeni terapötik yaklaşımlar, tedavi maliyetinin azalması ve tedavi sürecinin kısalmasına katkı sağlayacaktır.²³

Sentetik miRNA veya pre-miRNA dupleksleri üzerinde doku özgüllüğünü arttırmak amacı ile farklı yöntemler (lipit nanopartikülü, yüzey reseptör ligandı gibi) denenmektedir.⁴ Adeno-ilişkili-viral-teslim metotları ve diğer viral-temelli vektörler üzerinde de çalışılmaktadır. Olgun miRNA dizisini tamamlayıcı antago-miRNA olarak da adlandırılan antisense oligonükleotitler,

memelilerde miRNA inhibitörü olarak kullanılan ilk maddelerdir. Antago-miRNA'lar üzerinde farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini arttırmak amacı ile çeşitli kimyasal düzenlemeler yapılmaktadır.^{4, 23} Son olarak, locked nükleik asit (LNA)-antago-miRNA teknolojisi, in vitro deneylerde başarı ile test edilmiştir.^{24, 25}

SONUÇ VE ÖNERİLER

Artmakta olan tutarlı kanıtlar, hipergliseminin erken dönemde hedef organ hücrelerinde vasküler hasara neden olan ve diyabetik komplikasyonları indükleyen önemli bir etken olduğunu doğrulamaktadır. Ek olarak, mevcut kanıtlar, metabolik hafızanın erken ve yoğun hiperglisemi kontrolü sağlandığında dâhi ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu kanıtlar, diyabetin terapötik yönetimi ile ilgili birçok soruyu da beraberinde getirmektedir. Bu sorulara hâlen net cevaplar bulunamasa da hipergliseminin çok erken ve yoğun tedavisinin “metabolik hafıza” teorisi bakımından oldukça önemli olduğu açıktır. Erken ve yoğun hiperglisemi kontrolü; nefropati, nöropati ve retinopati gibi diyabete bağlı mikrovasküler ve periferik - serebrovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi diyabete bağlı makrovasküler birçok komplikasyonun önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Metabolik hafıza konusunun inceleneceği gelecek çalışmalarda, erken ve yoğun hiperglisemi odağında, uzun süreli çalışmalar yapılması ve diyabet ile ilişkili komplikasyonların her birinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, diyabet tedavisinin erken ve yoğun hiperglisemi kontrolü temelinde inşa edilmesinin uzun vadede tedavi başarısı bakımından oldukça önemli olduğu açıktır. Böylelikle hiperglisemi ile başlayan metabolik hafıza döngüsünün kırılmasıyla komplikasyonların erken ve geç dönemde kontrol altına alınması sağlanarak tedavide istenilen hedeflere daha kolay ulaşılabilecektir. Prospektif tedaviler açısından değerlendirildiğinde ise bilinen anti-diyabetik ilaçların epigenetik mekanizmalar ile ilişkilendirilmesi metabolik hafızanın kontrolü bakımından umut verici olabilir.

KAYNAKLAR

- 1) Ceriello, A. (2012). “The Emerging Challenge in Diabetes: The “Metabolic Memory””. *Vascular Pharmacology*, 57 (5-6), 133-138. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005.
- 2) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. (2002). “Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus”. *The Journal of the American Medical Association*, 287, 563–2569. doi: 10.1001/jama.287.19.2563.
- 3) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. (2003). “Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study”. *The Journal of the American Medical Association*, 290, 2159–2167. doi: 10.1001/jama.290.16.2159.
- 4) Testa, R, Bonfigli, A.R, Prattichizzo, F, Sala, L.L, Nigris, V.D. and Ceriello, A. (2017). “The “Metabolic Memory” Theory and The Early Treatment of Hyperglycemia in Prevent of Diabetic Complications”. *Nutrients*, 9 (5), pii: E437. doi: 10.3390/nu9050437.
- 5) Holman, R.R, Paul, S.K, Bethel, M.A, Matthews, D.R. and Neil, H.A. (2008). “Long-Term Follow-Up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes”. *The New England Journal of Medicine*, 359, 1565–1576. doi: 10.1056/NEJMoa0806359.
- 6) Holman, R.R, Paul, S.K, Bethel, M.A, Matthews, D.R. and Neil, H.A. (2008). “10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes”. *The New England Journal of Medicine*, 359, 1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
- 7) Aschner, P.J. and Ruiz, A.J. (2012). “Metabolic Memory for Vascular Disease in Diabetes”. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14 (1), 68-74. doi: 10.1089/dia.2012.0012.
- 8) Gaede, P, Lund-Andersen, H, Parving, H.H. and Pedersen, O. (2008). “Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes”. *The New England Journal of Medicine*, 358, 580–591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
- 9) Duckworth, W, Abaira, C, Moritz, T, Reda, D, Emanuele, N, Reaven, P.D, Zieve, F.J, Marks, J, Davis, S.N, Hayvard, R, Warren, S.R, Goldman, S, McCarren M, Vitek M.E, Henderson, W.G, Huang, G.D, and VADT Investigators. (2009). “Glucose Control and Vascular Complications in Veterans With Type 2 Diabetes”. *The New England Journal of Medicine*, 360, 129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
- 10) Berezin, A. (2016). “Metabolic Memory Phenomenon in Diabetes Mellitus: Achieving and Perspectives”. *Diabetes &*

- Metabolic Syndrome, 10 (2 Suppl 1), 176-183. doi: 10.1016/j.dsx.2016.03.016.
- 11) Drzewoski, J, Kasznicki, J, and Trojanowski, Z. (2009). "The Role of "Metabolic Memory" in the Natural History of Diabetes Mellitus". Polish Archives of Internal Medicine, 119 (7-8), 493-500.
 - 12) Brownlee, M. (2001). "Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications". Nature, 414, 813-820. doi: 10.1038/414813a.
 - 13) Ihnat, M.A, Thorpe, J.E, Kamat, C.D, Szabo, C, Green, D.E, Warnke, L.A, Lacza, Z, Cselenyak, A, Ross, K, Shakir, S, Piconi, L, Kaltreider, R.C, and Ceriello, A. (2007). "Reactive Oxygen Species Mediate a Cellular 'Memory' of High Glucose Stress Signalling". Diabetologia, 50, 1523-1531. doi: 10.1007/s00125-007-0684-2.
 - 14) Ceriello, A, Ihnat, M.A and Thorpe, J.E. (2009). "Clinical Review 2: The "Metabolic Memory": Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications?" The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94 (2), 410-415. doi: 10.1210/jc.2008-1824.
 - 15) Kowluru, R.A. (2017). "Diabetic Retinopathy, Metabolic Memory and Epigenetic Modifications". Vision Research, 139, 30-38. doi: 10.1016/j.visres.2017.02.011.
 - 16) Portela, A. and Esteller, M. (2010). "Epigenetic Modifications and Human Disease". Nature Biotechnology, 28, 1057-1068.
 - 17) Fu, Y, Dominissini, D, Rechavi, G. and He, C. (2014). "Gene Expression Regulation Mediated Through Reversible m(6)A RNA Methylation". Nature Reviews Genetics, 15, 293-306. doi: 10.1038/nrg3724.
 - 18) Reddy, M.A, Zhang, E. and Natarajan, R. (2015). "Epigenetic Mechanisms in Diabetic Complications and Metabolic Memory". Diabetologia, 58 (3), 443-455. doi: 10.1007/s00125-014-3462-y.
 - 19) Ahmed, S.M, Johar, D, Ali, M.M. and El-Badri, N. (2019). "Insights Into The Role of DNA Methylation and Protein Misfolding in Diabetes Mellitus". Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 19 (6), 744-753. doi: 10.2174/1871530319666190305131813.
 - 20) Kato, M. and Natarajan, M. (2019). "Epigenetics and Epigenomics in Diabetic Kidney Disease and Metabolic Memory". Nature Reviews Nephrology, 15 (6), 327-345. doi: 10.1038/s41581-019-0135-6.
 - 21) Chen, Z, Miao, F, Paterson, A.D, Lachin, J.M, Zhang, L, Schonens D.E, Wu, X, Wang, J, Tompkins, J.D, Genuth, S, Braffett, B.H, Riggs, A.D. and DCCT/EDIC Research Group; Rama Natarajan. (2016). "Epigenomic Profiling Reveals an Association Between Persistence of DNA Methylation and Metabolic Memory in The DCCT/EDIC Type 1 Diabetes Cohort". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113 (21), E3002-11. doi: 10.1073/pnas.1603712113.
 - 22) Ceriello, A, Ihnat, M.A. and Thorpe, J.E. (2009). "Clinical Review 2: The "Metabolic Memory": Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications?" The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94 (2), 410-415. doi: 10.1210/jc.2008-1824.
 - 23) Eser, B.E, Yazgan, Ü.C, Gürses, S.A. ve Aydın, M. (2016). "Diabetes Mellitus ve Epigenetik Mekanizmalar". Dicle Tıp Dergisi, 43 (2), 375-382. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2016.02.0700
 - 24) Janssen, H.L.A, Reesink, H.W, Lawitz, E.J, Zeuzem, S, Rodriguez-Torres, M, Patel K, van der Meer, A.J, Patick, A.K, Chen, A, Zhou, Y, Persson, R, King, B.D, Kauppinen, S, Levin, A.A. and Hodges, M.R. (2013). "Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA". The New England Journal of Medicine, 368 (18), 1685-1694. doi: 10.1056/NEJMoal209026.
 - 25) Davalos, A. and Chroni, A. (2015). "Antisense Oligonucleotides, MicroRNAs, and Antibodies". Handbook of Experimental Pharmacology, 224, 649-689.