

Hiperglisemi ve beyin

Hyperglycemia and the brain

Hatice YORULMAZ

ÖZET

Glukoz tüm hücrelerde özellikle enerji metabolizmasında kullanılan önemli bir metabolik substrattır. Ancak glukoz homeostasisinin bozulmasıyla oluşan glukoz artışı dolaylı olarak ya da direkt olarak serebral fonksiyonları etkileyebilir. Beyin, glukoz artışı sonucu oluşan ileri glikasyon ürünleri ve serbest radikallerden ötürü dolaylı yoldan etkilenirken, nöronal gen düzeyinde meydana gelen uzun süreli değişikliklerden direkt olarak etkilenir. Bütün bu değişiklikler nöronopati, ensefalopati, demans gibi önemli klinik bozukluklara neden olur. Serebral fonksiyonları etkileyen indirekt yolların yanında, direkt nöronal yolların belirlenmesi ve buna yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi beyin hasarının önlenmesinde önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: Beyin, Hiperglisemi, Nöronopati

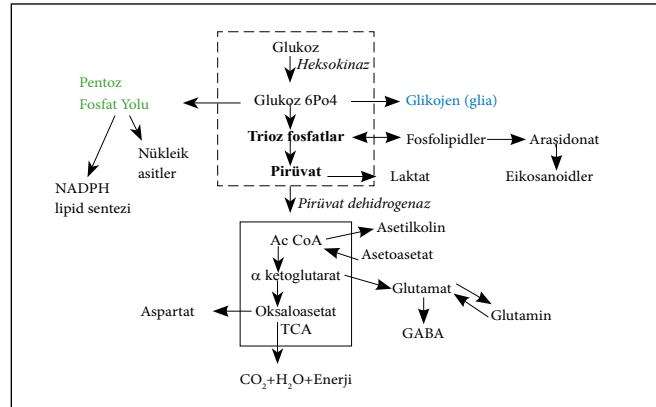
ABSTRACT

Glucose is an important metabolic substrate for all cells, including brain cells. However, homeostatic degradation of glucose due to increased glucose levels affect cerebral functions directly or indirectly. Formation of the advanced glycation end-products and of free radicals as a result of an increase in brain glucose affect the brain indirectly, whereas, the long-term changes at the level of neuronal genes affect the brain directly. All these changes cause many disorders such as neuronopathy, encephalopathy and dementia. Both the indirect pathways that affect the cerebral functions, and the direct neuronal pathways must be identified so that therapeutic strategies can be implemented accordingly in order to prevent brain injury.

Key words: Brain, Hyperglycemia, Neuronopathy

Giriş

Beyin metabolik olarak çok aktif bir organdır. Beyinde sinaptik iletide iyon konsantrasyonunu düzenleme, elektriksel potansiyellerin oluşumu, eksitator nörotransmitterlerin aktif alınımı ve sentez işlemleri gibi olaylar için önemli ölçüde enerji kullanılır. Beyin, temel enerji kaynağı olarak önemli bir metabolik substrat olan glukoz kullanır [1]. Beyinde glukoz metabolizması oksidatif olup, glukozun çoğu karbondioksit ve suya okside olur. Glukozun karbondioksit ve suya tam oksidasyonu her zaman meydana gelmeyebilir. Bu durum glikojen yolu olarak adlandırılır ve astrositik glikojen depoları için önemlidir [2] (Şekil 1). Beyindeki glikojen seviyesi kas ve karaciğerdeki miktarın yaklaşık olarak onda biri kadardır (3.3µmol/g). Bu miktar oldukça düşüktür ve beyin enerji ihtiyacını karşılamaya yeterli değildir. Glikojen özellikle astrositlerde depo edilir. Beyindeki glikojenin çoğunun biyolojik olarak kullanılabilir olduğu glukoz, fosfata ve laktata yıkılabileceği gösterilmiştir [3]. Beyine glukoz taşınması Kan-Beyin engelinin sodyumdan bağımsız olan yüksek molekül ağırlıklı glukoz taşıyıcı protein (glucose transporter 1 (GLUT1)) (55kDa, glukozillenmiş) aracılığı ile gerçekleşir. Diğer taşıyıcı proteinler beyinde farklı hücre tiplerinin membranlarında mevcuttur. Astrositler düşük molekül ağırlıklı glukozillenmiş GLUT1' ce zengindir. GLUT-1 ve GLUT-4 hipokampus, serebellum, olfaktör bulbus, az miktarda lateral hipotalamus, arkuat



Şekil 1. Glukoz Metabolizması.

Hatice Yorulmaz (✉)
Hemşirelik Yüksek Okulu, Haliç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
e-mail: haticeyorulmaz@hotmail.com

Gönderilme/Submitted: 01.07.2013 - Kabul/Accepted: 10.08.2013

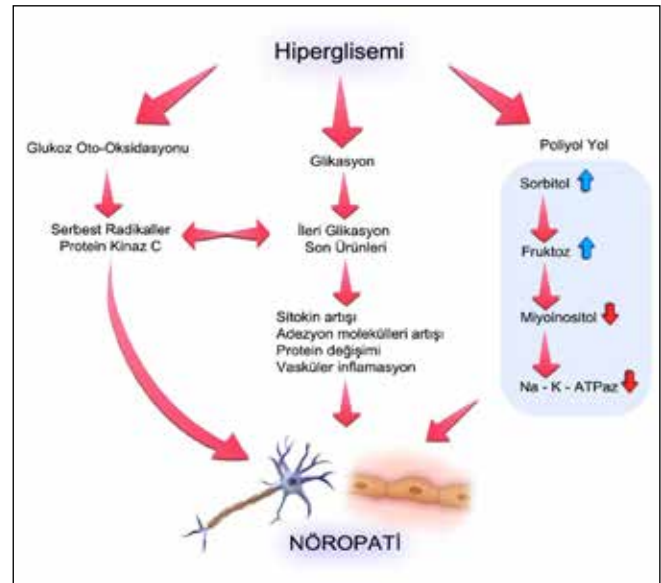
nükleus ve globus pallidus'ta rapor edilmiştir. Nöronal hücrelerde GLUT-3 ve GLUT-8, mikroglial hücrelerde GLUT-5 yer alır. GLUT-8 olarak isimlendirilen glukoz taşıyıcı hipokampus, serebral korteks ve hipotalamusta tanımlanmıştır. GLUT4 ve GLUT8 beyinde insüline duyarlı glukoz taşıyıcılarıdır [4,5]. Beyin dokusuna glukozun geçişi ekstrasellüler glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Bu yüzden hiperglisemik durumlarda hücre içi glukoz seviyesi anormal derecede yüksektir. Kan plazmasında glukoz miktarının normal değerlere göre artması ile meydana gelen kısa süreli hiperglisemi ve diabetes mellitus' da olduğu gibi uzun süreli hiperglisemi çeşitli metabolik yollar aracılığıyla kan beyin engeli yapısının değişmesine ve nöronal hasara neden olabilir [6]. Bu metabolik yollardan bazıları nöronal aktiviteden bağımsız olarak pasif yanıtların yer aldığı indirekt yolu oluşturur. Ayrıca hipergliseminin santral sinir sistemindeki nöronlarda gen ekspresyonunda oluşturduğu aktif yanıtların nöronal hasarda çok önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir [7].

1. Hipergliseminin santral sinir sisteminde oluşturduğu pasif yanıtlar

Diabetes mellitus, günümüz insanının yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir [8]. Bunlara ek olarak, devam eden oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin, diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır [9,10]. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır [10,11]. Endotel ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glukoz içeren ortamda inkube edildiğinde de serbest radikal oluşumunun başladığı gözlenmiştir [12,13]. Hiperglisemi sonucu reaktif oksijen türlerinin oluşumu başlıca üç mekanizma ile açıklanmaktadır [14] (Şekil 2).

a. Glukoz oto-oksidasyonu

Elektron taşıma zincirinde oksidatif fosforilasyonda yer alan glukozun oksidasyonu enerji üretiminde görev alan indirgenmiş nikotinamid dinükleotid (NADH) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) üretimini sağlar. Mitokondrial elektron taşıma zinciri ile oluşturulan elektrokimyasal proton gradiyenti iki ana bölgede hücre içi süperoksit radikallerinin üretimine önderlik eder: NADH dehidrogenaz kompleksi (Kompleks I) ve ubikinon ve Kompleks III arayüzeyi [15]. Mitokondrial süperoksit üretimi yüksek



Şekil 2. Hipergliseminin Santral Sinir Sistemi'nde oluşturduğu pasif yanıtlar.

glukoz konsantrasyonlarında artarak protein kinaz C üretimini başlatır. Aktive olmuş protein kinaz C ise damar geçirgenliği ve sitokin üretiminde artış gibi önemli değişikliklerde yer alarak damar komplikasyonlarının patogenezinde rol oynayan önemli bir moleküldür [16].

b. Glikasyon

İleri glikasyon ürünleri, proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile non-enzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. Protein glikasyonu, şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturmasıyla başlamaktadır. Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine ve onlarda dikarbonil bileşiklerine ve sonrasında da haftalar içerisinde ileri glikasyon ürünlerine dönüşmektedir [17]. İleri glikasyon son ürünleri özel reseptörlerine bağlanarak NF- κ B, AP-1, MAP kinaz, PI3-kinaz, Akt, Ras, Stat3, JAK ve PKA sinyal yolları aktive eder, vasküler hücre adezyon moleküllü tip 1, interlökin-1, tümör nekrozis faktör-alfa gibi sitokinlerin ekspresyonunu ve serbest radikal üretimini artırır [18]. İleri glikasyon son ürünlerinin protein kinaz C üretiminde de artmaya neden olduğu gösterilmiştir [19]. Deneysel hayvan modellerinde ileri glikasyon son ürünlerinin sensoryomotor sinir iletim hızını ve periferik sinirlere kan akımını azaltarak diyabetik nöropatiyi artırdığı görülmüştür. Ayrıca glikasyona uğramış yüksek hemoglobin düzeylerinin psikomotor etkinlikte ve motor hızda azalmalara neden olduğu gösterilmiştir [20].

c. Poliyol yol

Hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesi için önemli olan okside glutatyonun redükte forma çevrilebilmesi işlemi ve nitrik oksit (NO) sentezi için NADPH gereklidir. Fazla glikoz aldoz redüktaz aktivitesi için gerekli olan hücre içi NADPH seviyesinin azalmasına neden olarak poliyol yolu ile sorbitol üretimine neden olabilir. Bunun sonucu

olarak antioksidan düzeyi azalır [21]. Sorbitol aynı zamanda fruktoza okside olabilen bir bileşiktir. Fruktoz ve sorbitol üretimi hücredeki miyoinozitol düzeylerinde azalma ve bunun sonucunda da Na-K ATP-az enzim aktivitesinde düşmeye neden olur [22]. İleri glikasyon son ürünleri Alzheimer hastaların senil plak ve nörofibriller yumaklarında bulunmuştur [23]. Yaşlı serebrovasküler hastaların kortikal nöronlarında ve serebral damarlarında bulunan ileri glikasyon son ürünleri kognitif bozulmaların şiddetiyle de ilişkilendirilmiştir. Diyabetik hastalarda Alzheimer hastalığı riski yüksektir. Alzheimer hastalığı bulunan diyabetik hastalarda büyük ileri glikasyon son ürünleri birikimleri, onların reseptörlerinin “up-regülasyonları” bulunmuştur [24]. Serbest radikal üretiminden başka hipergliseminin laktat üretimini ve doku asidozunu artırdığı, serebral kan akımını azaltıp, hipertrombotik durum ve vazojenik ödem oluşturarak serebral otonöregülasyonu bozduğu da gösterilmiştir [25].

2. Hipergliseminin santral sinir sisteminde oluşturduğu aktif yanıtlar

Hipergliseminin santral sinir sisteminin çeşitli nöronlarında gen düzeyinde meydana getirdiği değişiklikler yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Şekil 3).

a. Hipotalamik nöronlardaki değişiklikler

Kronik glikoz artışları sonucu artan hiperosmolariteye karşı hipotalamik supraoptik ve paraventricüler nükleusta yer alan magnosellüler nörosekretuar hücrelerin vazopressin salınımını artırdığı görülmüştür [26]. Bu hücreler ekstrasellüler osmolarite değişikliklerini algılayan mekanosensitif voltaj kapılı sodyum kanalları içerirler. Sürekli olarak hiperosmolar durumun devam etmesi sodyum kanallarının “up-regülasyonuna” ve sodyum kanal sayısının artması ile birlikte aksiyon potansiyelinin oluşumu için eşik değerin düşmesine neden olur. Bu hücrelerdeki moleküler değişiklikler hücrelerin dejenerasyonuna katkıda bulunur. Magnosellüler nörosekretuar hücrelerin “up-regülasyonu” nöronal nitrik oksit sentaz enzimi ve N-metil- D-aspartat

(NMDA) reseptörlerin artışına, bu artışın kronik olması hücre içi kalsiyum birikimine ve nitrik oksit üretiminin artmasına neden olur [27]. Yüksek konsantrasyondaki nitrik oksit reaktif oksijen türlerine karşı koruyucu olabilmesine karşın, nöronların aşırı aktivasyonu sonucu gelişen glutamat toksisitesine aracı olur [7].

b. Hipokampal nöronlardaki değişiklikler

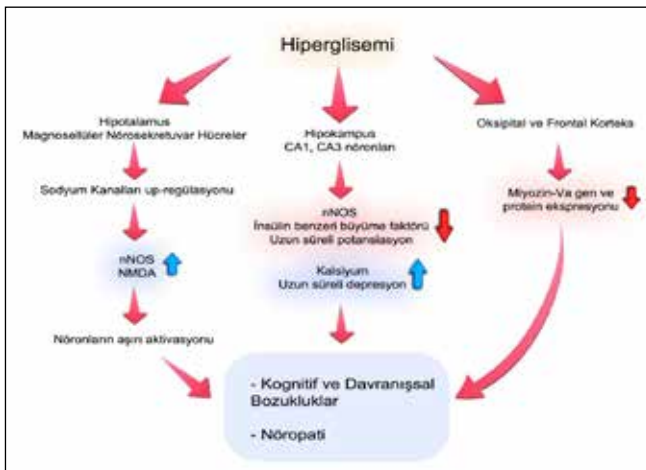
Kognitif ve davranış bozuklukları ile kendini gösteren ensefalopati diyabetin geç komplikasyonlarından biri olarak ortaya çıkabilir. Diyabetli kişilerde kronik hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan ilerleyici demans insidansı da yüksektir [28]. Diyabette hipokampusta inhibitör nöropeptid galanin, sinüklein gama ve eşlenmemiş protein 2 gibi 30 tane gen ve prefrontal kortekste galanin reseptör 2, protein kinaz C gama ve epsilon, *ABCA1* (ATP-Bağlayan Kaset A1), gibi 22 tane gen transkripsiyonunda spesifik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bugenler nörotransmisyon, lipid metabolizması, nöronal gelişme, oksidatif hasar ve DNA onarımı gibi önemli görevlerde yer almaktadırlar. *In vitro* elektrofizyolojik ölçümler diyabetik hayvanların hipokampusundaki CA1 ve CA3 bölgelerinde hipergliseminin şiddetine bağlı olarak uzun süreli potansiyasyonun bozulduğunu göstermiştir. CA1 hipokampal nöronlarda uzun süreli depresyonun da kolaylaştığı görülmüştür [29]. Yine diyabetli kişilerde ve deneysel çalışmalarda hücre içi kalsiyum seviyelerinin arttığı bulunmuştur. Kalsiyum düzeyindeki değişikliklerin artmış uzun süreli depresyon ve azalmış uzun süreli potansiyasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir [30]. Kronik deneysel diyabetlilerde hipokampal dentat girusta insülin benzeri büyüme faktörü ve reseptörleri ekspresyonunun “down-regüle” edildiği gözlenmiştir. Bu durum nöronal apoptosise eğilimde önemlidir [31]. Hipokampal CA1 ve CA3 nöronlarındaki bir başka değişiklik nitrik oksit sentaz mRNA ve protein konsantrasyonlarının azalmasıdır. Bu da uzun süreli potansiyasyonu azaltır, kognitif hafıza ve öğrenmede bozulmaya neden olur [32].

c. Oksipital ve frontal kortekste nöronal ve glial hücrelerdeki değişiklikler

Miyozin-Va, hücrede mRNA taşınması, membran trafiği ve sinaptik plastisitede görev alan önemli bir proteindir [33]. Hipergliseminin oksipital ve frontal kortekste motor protein miyozin-Va gen ve protein ekspresyonunda azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Bu protein ekspresyonundaki azalma da sinaptik iletide azalmayı beraberinde getirir [34].

Sonuç olarak; Kısa süreli ya da uzun süreli hiperglisemi sonucu artan serbest radikal üretimi, vazojenik ödem, serebral kan akımında azalma bunun yanında santral sinir sistemi hücrelerinde gen ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler nöronal ve endotelial hasara neden olmaktadır. Bu hasar ensefalopati, kognitif ve davranışsal bozukluklar gibi önemli klinik sorunlara neden olmaktadır.

Hücrelerde sinyal yollarında ve gen düzeyinde meydana gelen değişikliklerin moleküler düzeyde incelenmesi hipergliseminin oluşturduğu nöronal hasarın en aza indirilmesinde ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli rol oynayacaktır.



Şekil 3. Hipergliseminin Santral Sinir Sistemi'nde oluşturduğu aktif yanıtlar.

Teşekkür

Şekillerin hazırlanmasında emeği geçen diyetisyen İbrahim Seyhan'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

- Herculano-Houzel S. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: implications for neuronal activity, plasticity and evolution. *PLoS One* 2011;6:e17514. doi: 10.1371/journal.pone.0017514.
- Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel, GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff SK, Fisher PB, Uhler MD, editors. *Basic Neurochemistry*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999:637–69.
- Bischof MG, Krssak M, Krebs M, et al. Effects of short-term improvement of insulin treatment and glycemia on hepatic glycogen metabolism in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:392–8. doi: 10.2337/diabetes.50.2.392
- Reagan LP, Rosell DR, Alves SE, et al. GLUT8 glucose transporter is localized to excitatory and inhibitory neurons in the rat hippocampus. *Brain Res* 2002; 932:129–34. doi:10.1016/S0006-8993(02)02308-9
- Shah K, Desilva S, Abbruscato T. The role of glucose transporters in brain disease: Diabetes and Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2012;13:12629-55. doi: 10.3390/ijms131012629.
- Horani MH, Mooradian, AD. Effect of diabetes on the blood brain barrier. *Curr Pharmaceut Design* 2003;9:833-40. doi:10.2174/1381612033455314
- Klein JP Waxman SG. The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. *Lancet Neurology* 2003; 2: 548–54. doi:10.1016/S1474-4422(03)00503-9
- Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Sci* 1992; 50: 335-9. doi:10.1016/0024-3205(92)90434-Q
- Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11:181-92. doi:10.1002/dmr.5610110303
- Bukan N, Sancak B, Yavuz Ö, et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetes rats. *Indian J Biochem and Biophys* 2003;40:447-50.
- Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48:1-9. doi: 10.2337/diabetes.48.1.1
- Rösen P, Du X, Tschöpe D. Role of oxygen derived radicals for vascular dysfunction in the diabetic heart: prevention by α -tocopherol?. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 103-11. doi: 10.1007/978-1-4615-5763-0_12
- Du X, Stockklauser-Farber K, Rösen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF κ B, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radic Biol Med* 1999; 27:752-63.
- Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 561-8. doi: 10.1097/00075197-200209000-00016
- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404:787-90. doi:10.1038/35008121
- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-66. doi:10.2337/diabetes.47.6.859
- Parmaksiz I. Advanced glycation end-products in complications of diabetes mellitus. *Marmara Med J* 2011;24:141-8. doi: 10.5472/MMJ.2011.0.2037.1
- Riehl A, Németh J, Angel P, Hess J. The receptor RAGE:bridging inflammation and cancer. *Cell Commun Signal* 2009;7:12 doi: 10.1186/1478-811X-7-12
- Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997;27:97-108. doi: 10.1046/j.1365-2362.1997.710624.x
- Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Study Research Group: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The Diabetes Control and Complications. N Engl J Med* 2007;356:1842-5.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003;17:4-38. doi:10.1002/jbt.10058
- Coppey LJ, Gallett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Yorek MA. Effect of treating streptozotocin-induced diabetic rats with sorbinil, myo-inositol or aminoguanidine on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity and vascular function of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Int J Exp Diabetes Res* 2002;3:21-36. doi: 10.1080/15604280212525
- Castellani RJ, Harris PLR, Sayre LM, et al. Active glycation in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease: Ne-(carboxymethyl) lysine and hexitol-lysine. *Free Radic Biol Med* 2001;31:175–80. doi: 10.1016/S0891-5849(01)00570-6
- Valente T, Gella A, Fernández-Busquets X, Unzeta M, Durany N. Immunohistochemical analysis of human brain suggests a pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiol Dis* 2010;37:67–76. doi: 10.1016/j.nbd.2009.09.008
- McCormick M, Hadley D, McLean JR, et al. Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol* 2010; 67:570–8. doi: 10.1002/ana.21983
- Dheen ST, Tay SS, Wong WC. Arginine vasopressin and oxytocin-like immunoreactive neurons in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei of streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Histol Cytol* 1994; 57: 461–72.
- Luo Y, Kaur C, Ling EA. Neuronal and glial response in the rat hypothalamus neurohypophysis complex with streptozotocin-induced diabetes. *Brain Res* 2002; 925: 42–54. doi:10.1016/S0006-8993(01)03258-9
- Grober E, Hall CB, Hahn SR, Lipton RB. Memory impairment and executive dysfunction are associated with inadequately controlled diabetes in older adults. *J Prim Care Community Health*. 2011;2:229-33. doi: 10.1177/2150131911409945
- Biessels GJ, Kamal A, Ramakers GM, et al. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996; 45: 1259-66. doi: 10.2337/diabetes.45.9.1259
- Levy J, Gavin JR 3rd, Sowers JR. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? *Am J Med* 1994; 96: 260–73. doi: 10.1016/0002-9343(94)90152-X
- Russell JW, Feldman EL. Insulin-like growth factor-I prevents apoptosis in sympathetic neurons exposed to high glucose. *Horm Metab Res* 1999; 31: 90–6. doi: 10.1055/s-2007-978704
- Holscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1997; 20: 298–303. doi: 10.1016/S0166-2236(97)01065-5
- Reck-Peterson SL, Provance DW Jr, Mooseker MS, Mercer JA. Class V myosins. *Biochim Biophys Acta* 2000;1496:36–51. doi: 10.1016/S0167-4889(00)00007-0
- da Costa AV, Calabria LK, Nascimento R, et al. The streptozotocin-induced rat model of diabetes mellitus evidences significant reduction of myosin Va expression in the brain. *Metab Brain Dis* 2011;26:247-51. doi: 10.1007/s11011-011-9259-5