

Diyabetik Polinöropati Etiyopatogenezinde Oksidan Stresin Rolü

Doç. Dr. S. Yardımcı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD

Uzm. Dr. S. Çomoğlu
Ankara Numune Hastanesi, Nöroloji Kliniği

İletişim:

Doç. Dr. Serdar Yardımcı

Yüksel Cad No: 33/14

Kızılay, 06420, Ankara

Tel : 0312/4300870

Faks : 3106370

e-posta: scomoglu@anh.gov.tr

Diyabetik Polinöropati Etiyopatogenezinde Oksidan Stresin Rolü

ÖZET Mevcut çalışmalar hiperglisemiye bağlı olarak sinir hücresinde biriken glikolize olmuş biyomoleküllerin oksidasyona duyarlı hale geldiklerini göstermektedir. Hüresel kompartmanlarda bulunan biyomoleküllere benzer şekilde glikolize olmuş plazma lipoproteinlerinin de çok daha kolaylıkla okside oldukları bilinmektedir. Okside olmuş glikolize plazma lipoproteinlerinin de doğal formlarına göre nörovasküler yatakta mikroanjiyopatik değişikliklerin gelişimine aracılık ederek, endotel bağımlı vasküler gevşeme cevabını bozarak ve dolaşım

sistemi içinde trombosit aktivasyonuna yol açarak sinir kan akımını azalttıkları ortaya konmuştur. Diğer taraftan polioli yolu aktivasyonu ile glukozun sorbitol ve fruktoza çevrimi sırasında artan oksijen tüketimi ve nörovasküler yatakta gelişen mikroanjiyopatik değişikliklere bağlı olarak nöronal perfüzyonda görülen azalmanın da oksidatif zedelenmeyi arttırdığı anlaşılmaktadır. Tüm bu sonuçlar ile günümüzde sinir dokudaki artmış oksidatif zedelenmenin diyabetik polinöropati gelişimine aracılık eden en önemli metabolik değişikliklerden biri olduğu kabul edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik polinöropati, oksidatif zedelenme, glikolizasyon son ürünleri, iskemi-reperfüzyon hasarı

The Role of Oxidant Stress in Etiopathogenesis of Diabetic Polyneuropathy

ABSTRACT Obtained data have been pointed out that glycolysated biomolecules which accumulate in neurons become more sensitive to oxidation. It has been known that similarly with biomolecules found in cellulary compartments, glycolysated plasma lipoproteins oxidate easily according to the native forms of them. It has been revealed that oxidated forms of glycolysated plasma lipoproteins decrease the noronal blood flow by causing the microangiopathic changes in neurovascular bad by breaking the endotel-related relaxation function

and activating of platelets in circulatory system. On the other hand, it has been understood that increase in oxygen consumption since glucose converts to sorbitol and fructose in activation of polioli pathway and decrease in noronal perfusion related to the microangiopathic changes in nörovasküler system are enhanced the oxidative injury. According to these data, it has been accepted that oxidative damage in noronal tissue can be one of the most important metabolic changes mediates to the development of diabetic polyneuropathy.

Key Words: Diabetic polyneuropathy, oxidative damage, glycolisation end products, ischemia-reperfusion injury

GİRİŞ

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, diyabetik polinöropati etiopatogenezinden sorumlu tutulan çok sayıda faktör tarif edilmiştir (Tablo1). Diyabetik hastalarda artmış kan glukoz düzeyi ile glukoz metabolizma ürünleri ve glikolizasyon ile değişikliğe uğramış biyomoleküllerin oksidan stresi uyaran önemli etkenler olduğu bilinmektedir.^{2,13,16,17,20,31} Diyabetik hastalarda artmış oksidan stres de polinöropati gelişimini uyaran önemli bir etiopatogenik faktör gibi gözükmetedir.^{2,5,17,18,20} Bu derlemede serbest radikal hasarına neden olarak diyabetik polinöropati gelişimine aracılık eden meka-

nizmaların birlikte gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Diyabetik Polinöropati Gelişiminde Polioli Yolunun Etkisi

Diyabetik polinöropati gelişiminde sinir dokuda sorbitol birikiminin önemi birçok araştırmaya konu olmuştur.^{11,17,18,21,29,30} Bu enzimatik yolda hiperglisemiye bağlı olarak hücre içine giren glikozun fazlası aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitol ve fruktoza dönüştürülerek metabolize edilmektedir. Diğer taraftan hücre içinde biriken poliollerin de konsantrasyon artışına bağlı olarak nöronal metabolizma

Tablo 1

a) Diyabetik polinöropati oluşumunu uyaran genel risk faktörleri

- 1) Hastalık süresi
- 2) İleri yaş
- 3) Cinsiyet
- 4) Aşırı kilo
- 5) Kötü beslenme alışkanlığı

b) Diyabetik polinöropati oluşumunu uyaran metabolik anormallikler

- 1) Regüle edilmemiş yüksek kan glukoz düzeyi
- 2) Sinir dokuda sorbitol birikimi
- 3) Lipid metabolizma anormallikleri
- 4) Lipid peroksidasyon ürünlerinde artış
- 5) Plazma lipoproteinlerin oksidasyonu
- 6) Endotel hücresinden nitrik oksit ve prostaglandin I₂ üretimindeki azalma
- 7) Nöronal hipoksi gelişimi
- 8) Demir, bakır gibi geçiş metal iyonlarının normal dokudaki glikolize olmuş biyomoleküllerde oksidasyonu uyarıcı etkisi

olumsuz yönde etkilenebilmektedir.^{17,29} Nöronal dokuda biriken poliollerin polinöropatide görülen iletim kusurundan sorumlu olabilecekleri bildirilmiştir. Bu hipoteze göre sinir hücresinde biriken polioller nöronal iletimde görev alan Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesini zayıflatmaktadır.^{4,32} Aldoz redüktaz inhibitörleri ise glikozun sorbitole dönüşümünü engelleyerek poliol birikimini önlemektedir. Aldoz redüktaz inhibitörleri ile yapılan tedavinin poliol üretimini büyük oranda düşürmesine rağmen diyabetik polinöropati gelişimini engelleyici yönde faydalı etkisinin son derece sınırlı kaldığı görülmüştür.⁴ Yine diyabetik polinöropatide aldoz redüktaz inhibisyonu ile sinir dokuda sorbitol birikimi önlenmesine rağmen mikroanjyopatik değişikliklerdeki ilerlemenin önlenemediği de bildirilmiştir.⁵ Diyabetik polinöropatinin neden olduğu sinir iletim kusurunda aldoz redüktaz inhibitörlerinin beklenen aksine son derece sınırlı kalan etkileri nöropati gelişiminde poliol yolunun tek neden olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.^{4,5,18,32} Nitekim son yıllarda poliol yolu dışındaki bazı metabolik değişikliklerin diyabetik polinöropati gelişimine

katıldıklarına işaret eden çalışma sonuçları giderek artmaktadır.⁵

Hiperglisemide Sinir Hücresinde Artmış Glikolizasyon Ürünlerinin Oksidatif Zedelenmeyi Uyarıcı Etkileri

Hiperglisemide sinir hücresindeki biyomoleküllerin glikolizasyon ürünlerinde önemli artışlar olduğu gösterilmiştir.^{2,27} Glikolize olan biyomoleküller de oksidasyona çok daha yatkın hale gelmektedirler.^{2,4,15,19,28,30,32} Hiperglisemide artan oksidatif zedelenmenin de zamanla nöronal fonksiyon kayıplarına yol açarak diyabetik polinöropati gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir.^{2,17}

Hiperglisemide nöronal dokuda artmış lipid peroksidasyon ürünü düzeyleri de nöropati ve oksidan stres arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir.¹⁷ Gerek miyelin kılıf gerekse sinir hücresi biyomoleküllerinde meydana gelen glikolizasyonun aracılık ettiği oksidatif zedelenme diyabetik polinöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır.^{2,15,27} Aminoguanidinlerin diyabetik polinöropatideki sinir fonksiyon kayıplarını kısmen de olsa engelleyebildikleri gösterilmiştir. Aminoguanidinin faydalı etkisi

biyomoleküllerin glikolizasyonunu azaltarak oksidatif zedelenmeyi önemli ölçüde engelleyebilmesine bağlıdır.^{15,28,32}

Mikroanjiopati Gelişiminde Oksidatif Zedelenmenin Yeri

Hiperglisemide artan glikoz oksidasyon ürünlerinin direkt toksik etkileri ile mikro ve makroanjiopatik lezyonların gelişimini de uyardıkları kabul edilmektedir.^{3,16,22,28,30,32} Hiperglisemide plazma lipoproteinlerinin glikolizasyonları taşıdıkları lipid moleküllerini oksidasyona yatkın hale getirmektedir.² Diyabetli hastaların plazma okside-LDL düzeylerindeki artış bu hipotezi doğrulamaktadır. Lipid peroksitle rin ise endotel zedelenmesini artırıcı ve vaskülit gelişimini uyarıcı etkileri gösterilmiştir.^{1,6,7,9,16,26} Diyabetik polinöropatiye eşlik eden vaskülit sinir kan akımını olumsuz yönde etkileyen bir durum olarak ifade edilmektedir. Sasaki ve arkadaşlarının diyabetik sıçanlarda yaptığı çalışmada siyatik sinir kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Periferik sinirlerdeki kan akımı azalmasında nöronal iskemiyeye ve dolayısıyla oksidatif strese yol açarak duysal nöropati gelişimini uyarabilmektedir.²⁷ Diyabetik hastalardaki lipid düşürücü tedavi ile siyatik sinir kan akımındaki azalma ve kaudal sinir iletimindeki düzeltici etki lipid peroksidasyonunda ki azalma ile ilişkili bulunmuştur.^{6,7,27} Yüksek glukoz konsantrasyonlarında endotel hücrelerinde redükte glutatyon ve NADPH konsantrasyonlarındaki azalma artan oksidan stresin yanı sıra zayıflamış antioksidan etkinliğe işaret etmektedir.⁴ Oksidasyona yatkınlık ve antioksidan etkinlikteki zayıflama ile birlikte damar duvarında oksidan zedelenmeyi artıran bir durum oluşturmaktadır.¹⁶

Hipergliseminin Neden Olduğu Damar Duvarı Endotel Bağımlı Gevşeme Cevabındaki Zayıflama

Hiperglisemide plazma düzeyleri artmış lipid peroksitlerin ve oksijen serbest radikalleri damar endoteline toksik etki yaparak NO ve prostaglandin I₂ üretimlerini azalttıkları gösterilmiştir.^{2,6,7,25,28,31} İnsüline dirençli diyabette tespit edilen endotelial nitrik oksit sentetaz akti-

vitesindeki zayıflamanın NO üretimindeki düşüşün başlıca nedeni olduğu kabul edilmektedir.¹⁵ NO üretimindeki azalma diyabetik hastalarda vasküler gevşeme cevabındaki zayıflamaya ve periferik kan akımının azalmasına aracılık etmektedir.^{12,25} Damar duvarı vazodilatör etkinliğindeki yetersizlik diyabetik hastaların sinir dokusunda da gösterilmiş olup nöronal beslenmeyi bozarak nöropati gelişimini uyarıcı bir faktör olarak kabul edilmektedir.^{6,7,12,28} Aldoz redüktaz inhibitörleri ile yapılan tedavinin ise glukoz oksidasyon ürünlerinin düzeylerini azaltıp zayıflamış NO üretimini artırarak endotel bağımlı gevşeme cevabını düzelttiği gösterilmiştir.⁴

Hiperglisemide Artan Trombosit Aktivasyonuna Aracılık Eden Mekanizmalar

Tip I diyabette endotel kaynaklı NO üretimindeki azalmanın arteriel mikrotrobüs oluşumunu uyardığı tespit edilmiştir.^{25,28} İnsüline duyarlı diyabetlilerin plazmalarından elde edilen okside-LDL'nin de in vitro trombosit agregasyonunu uyardığı bildirilmiştir.²⁵ Okside-LDL'nin trombosit membranındaki Ca²⁺-ATPaz ve Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitelerini azaltıcı etkisi ile trombosit aktivasyonu ilişkili bulunmuştur. Bu durum trombosit sitozolünde Ca²⁺ birikimine ve bu yolla trombosit aktivasyonuna aracılık etmektedir.^{8,16}

Sonuç olarak diyabetli hastalarda endotel bağımlı gevşeme cevabındaki zayıflama, mikrotrobüs oluşumuna yatkınlık ve endonöral damarlarda gelişen mikrovaskülitik değişiklikler kan akımını azaltıp nöronal hipoksiye yol açarak nöron beslenmesini ve fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır.^{8,10,12,14,16,23,24,31}

Diyabetik Nöropati Gelişiminde Nöronal Hipoksinin Sebep Olduğu Oksidatif Zedelenmenin Yeri

Hiperglisemide glikozun fazlasını metabolize etmek amacıyla aktive olan poliol yolunda glikozun sorbitol ve fruktoza çevrimi sırasında fazladan tüketilen oksijen de nöronal hipoksiyi şiddetlendiren bir durumdur.^{4,28,29} Hipoksik ortamda mitokondri ve endoplazmik retikulum

elektron taşıma sistemlerinden kaçaklar ve ksantin oksidaz ile pürinlerin yıkımı gibi birçok kaynaktan oksijen serbest radikallerinin üretiminde artış olduğu bildirilmektedir. Hipoksik koşullarda üretimi artan oksijen serbest radikalleri de nöronal hasardan sorumludurlar.³²

Hipoksik koşullarda hızlanmış oksijen radikali üretimine bağlı olarak nöronal redükte glutatyon tüketimindeki artış ile birlikte sinir hücrelerinde NADPH üretimindeki azalmaya bağlı olarak okside glutatyonun redükte hale dönüşürülmesindeki bozulma antioksidan etkinliğinin zayıflamasına neden olmaktadır.⁴ Antioksidan etkinlikteki zayıflama da oksidatif zedelenmeyi artırmaktadır.^{2,4,15} Sinir dokuda enzimatik antioksidan sistemin bir elemanı olan glutatyon peroksidazın kullandığı redükte glutatyon düzeylerindeki azalmanın aldoz redüktaz inhibitörleri ile engellenebilmesi poliol yolunun sinir dokuda oksidatif zedelenmeyi uyarıcı etkisine işaret etmektedir.⁴ Serbest radikallerin temizlenmesinde görev alan redükte glutatyonun deney hayvanlarını nöropati gelişiminden kısmen koruduğu saptanmıştır.²⁹ Koruyucu etkinin zayıflığı diğer antioksidanların düzeyleri ile ilişkili olabilir. Nitekim hipoksik koşullarda; redükte glutatyon dışında alfa tokoferol, askorbik asit gibi antioksidanların tüketiminin de hızlanması diyabetik polinöropatide oksidan stresin önemine işaret etmektedir.^{2,13,15,19,20,28} Bu görüşü doğrulayan çalışmalardan bazıları alfa-tokoferol, askorbik asit, probukol ve bütile-hidroksitoluen gibi radikal temizleyicilerin yüksek farmakolojik dozlarda diyabetik sıçanları nöronal fonksiyon kayıplarından koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir.^{4,15,19,29,32}

Eser düzeylerinde olsa bile demir ve bakır gibi geçiş metallerinin de glikolize olmuş biyomoleküllerin oksidasyonunu uyararak nöropati gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir.^{4,13,19} Deferroksamine gibi geçiş metali şelatörlerinin diyabetik sıçanlarda sinirlerdeki iletimi ve sinir dokuda kan akımını düzeltici etkileri bu görüşü doğrulamaktadır.⁴

Mevcut çalışmaların ortak yönü antioksidanlar ve metal şelatörleri ile yapılan tedavinin diyabete bağlı nöronal fonksiyon kayıpları-

nı erken dönemlerde engelleyebilmelerine rağmen nöropatiye bağlı kalıcı lezyonlar geliştikten sonra etkilerinin son derece sınırlı oldukları yönündedir.^{4,19} Polinöropati gelişiminin diyabet tanısı konduktan sonra geç dönemde ortaya çıkan bir komplikasyon olduğuna dikkat edildiğinde, antioksidan savunmayı güçlendirmeye yönelik destekleyici tedavilerin hastalığın başlangıcından itibaren uygulanmasının daha faydalı olabileceği anlaşılmaktadır. Antioksidan uygulamaların diyabetik polinöropatiden korunmada ne derecede yararlı olabileceklerinin anlaşılabilmesi bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile kesinlik kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Armitage J: Lipid-lowering trials in Diabetes. Eur Heart J, 1999; (Suppl 1M) M13-M17.
2. Baynes JW, Thorpe SR: Perspectives in Diabetes. Role of oxidative stress in diabetic complications. Diabetes, 1999;48:1-9.
3. Cabellaro AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, Logerfo FW, Horton ES, Veves A: Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type2 Diabetes. Diabetes, 1999;48:1856-1862.
4. Cameron NE, Cotter MA: Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes, 1997;46:31-37.
5. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Mareux M, Schrier RW: Risks for sensorimotor peripheral neuropathy, autonomic neuropathy in non-insulin dependent Diabetes mellitus (NIDDM). Muscle Nerve, 1998;21:72-73.
6. Colwell JA: Pharmacological strategies to prevent macrovascular disease in NIDDM. Diabetes, 1997;46:131-134.
7. Colwell JA, Winocour PD, Halushka PV: Do platelets have anything to do with diabetic microvascular disease? Diabetes, 1983;32(Suppl 2):14-19.
8. Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C: In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F2a and platelet activation in Diabetes mellitus. Circulation, 1999;99:224-229.
9. Feher MD, Elkeles RS: Lipid modification and coronary heart disease in type 2 Diabetes: different from the general population? Heart, 1999;81:10-11.
10. Ford I, Malik RA, Newrick PG, Preston FE, Ward JD, Greaves M: Relationships between haemostatic factors and capillary morphology in human diabetic neuropathy. Throm Haemost, 1992;68:628-633.

11. Hanssen KF: Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in Diabetes. *Diabetes*, 1997;46:101-103.
12. Hotta N, Koh N, Sakakibara F, Nakamura J, Hamada Y, Hara T, Mori K, Naruse K, Fukasawa H, Kakuta H, Sakamoto N: Nerve function and blood flow in Otsuka long-evans Tokushima fatty rats with sucrose feeding: Effect of an anticoagulant. *Eur J Pharmacol*, 1996;313:201-209.
13. Jain SK, McVie R. Hyperketonemia can increase lipid peroxidation and lower glutathione levels in human erythrocytes in-vitro and in type I diabetic patients. *Diabetes*, 1999;48:1850-1855.
14. James P, Dyck B, Norell JE, Dyck PJ: Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*, 1999;53:2113-2121.
15. Kaneto H, Kajimoto Y, Miyajima J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matsumaza Y, Yamasaki Y, Hori M: Beneficial effects of antioxidants in Diabetes. Possible protection of pancreatic b-cells against glucose toxicity. *Diabetes*, 1999; 48:2398-2404.
16. Keaney JF, Loscalzo J: Diabetes, oxidative stress, and platelet activation. *Circulation*, 1999;99:189-191.
17. Kishi Y, Schmelzer JD, Yao JK, Zollman PJ, Nickander KK, Trischler HJ, Low PA: a-Lipoic acid: Effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy *Diabetes*, 1999;48:2045-2051.
18. The Lancet; Notices of books: Diabetic neuropathy. *Lancet*, 1989;8647:1113-1114.
19. Lean MEJ, Noroozi M, Kelly I, Burns J, Talwar D, Sattar D, Crozer A: Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes*, 1999;48:176-181.
20. Low PA, Nickander KK, Trischler HJ: The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1997;46 (Suppl 2) S38-S42.
21. Malik RA: The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1997;46:50-53.
22. McCall AL, Gould JB, Ruderman NB: Diabetes-induced alterations of glucose metabolism in rat cerebral microvessels. *Am J Physiol*, 1984; E462-E467.
23. McMillan DE: The effect of Diabetes on blood flow properties. *Diabetes*, 1983; 32: 56-63.
24. Paisey RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S: Association of differing dietary, metabolic, and clinical risk factors with microvascular complications of Diabetes: A prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects. II. *Diabetes Care*, 1984;7:428-433.
25. Pinkney JH, Stehouwer CDA, Coppack SW, Yudkin JS: Endothelial dysfunction: Cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 1997;46:9-13.
26. Rabbini RA, Jessner N, Staffolani R, Salvolini E, Moretti M, Vignini A, Fumelli D, Mazzenti L: Modifications induced by LDL from type I diabetic patients on endothelial cells obtained from human umbilical vein. *Diabetes*, 1999;48:2221-2228.
27. Sasaki H, Schmelzer JD, Zollman PJ, Low PA: Neuropathology and blood flow of nerve, spinal roots and dorsal root ganglia in long-standing diabetic rats. *Acta Neuropathol*, 1997;93:118-128.
28. Schror K: Blood vessel wall interaction in Diabetes. *Diabetes*, 1997;46:115-134.
29. Tesfaye S, Malik R, Ward JD: Vascular factors in diabetic polyneuropathy. *Diabetologia*, 1994;37:847-854.
30. Valensi P, Smagghue O, Paries J, Velayoudon P, Nguyen, Attali JR: Peripheral vasoconstrictor responses to sympathetic activation in diabetic patients: Relationship with rheological disorders. *Metabolism*, 1997; 46:235-241.
31. Vlassara H: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes*, 1997;46:19-25.
32. Ward JD: Upright posture and the microvasculature in human diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1997;46:94-103.

