

Alzheimer hastalığı tip 3 diyabet midir?

Is Alzheimer's disease, type 3 diabetes?

Oytun Erbaş

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Alzheimer hastalığı (AH) en sık görülen demanstır. Tip 3 diyabet terimi, AH'de beyinde oluşan insülin eksikliği ve direncine dikkat çekmek için kullanılan bir terimdir. Postmortem çalışmalarda AH hastalarının beyinlerinde insülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 ve insülin haberci ribonükleik asit düzeylerinde azalma vardır. İnsülin kan beyin bariyerine geçmekte ayrıca beyinde bir grup nöron tarafından internal olarak da sentez edilmektedir. İnsülin gen ekspresyonu matur ve immatur memeli nöronal hücrelerinde mevcuttur. İnsülin nöronlardaki enerji metabolizmasını düzenlemesi nöronal sağkalım üzerinde önemli etki yapar. İnsülin eksikliğinde oluşan azalmış glikoz alımı ve adenosin trifosfat üretimi nöronal homeostazın bozulmasına neden olur. İntranasal insülin plazma glikoz ve insülin konsantrasyonunda değişiklik olmadan kognitif fonksiyonlarda artma oluşturmıştır. İnsülin ve alt yolları gelecekte bellek fonksiyonlarının düzeltilmesinde ve korunmasında güncel önemini korumaya devam edecektir.

Anahtar sözcükler: Alzheimer hastalığı; demans; insülin; tip 3 diyabet.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is the most common cause of dementia. The term of 'type 3 diabetes' is constituted to point out the insulin deficiency and resistant in brain of people with AD. In postmortem studies about AD, it has been detected that insulin receptors, insulin-like growth factor 1 and 2, insulin messenger ribonucleic acid are decreased in brain. Insulin can pass through brain-blood-barrier, besides it can be synthesized by a group of neuron internally. Gene expression of insulin is present in mature and immature neurons of mammals. Insulin has important effects on regulation of energy metabolism of neurons and neuronal recovery. Decreased glucose uptake and adenosine triphosphate production in the case of insulin deficiency, leads an impairment in neuronal homeostasis. Insulin can increase cognitive functions without changing plasma glucose and insulin levels when it applied intranasally. Insulin and its sub-pathways will maintain its current importance about improvement and protection of cognitive functions.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; insulin; type 3 diabetes.

Alzheimer hastalığının (AH) son yıllarda nöroendokrin bir bozukluk olabileceği düşünülmekte ve tip 3 diyabetes mellitus (DM) şeklinde tanımlanmaktadır. Tip 3 diyabet terimi, AH'de beyinde oluşan insülin eksikliği ve direncine dikkat çekmek için kullanılan bir terimdir. İnsülin nörotransmitter salımı, sinaptik modülasyonu yapmakta ve bu yolla öğrenme ve uzun süreli bellek etkileri oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı otopsiplerinde beyinde azalmış insülin söz konusudur. İnsülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet hastalarında AH riski iki kat artmıştır.^[1,2]

Diyabetik hastalarda yüksek plazma şekeri sonucu oluşan glikasyon ürünleri oksidatif strese bağlı nöronal hasara neden olmaktadır. Ayrıca söz konusu glikasyon ürünleri kendilerine ait reseptörlere bağlanarak nükleer faktör kappa B gibi temel enflamatuvar yolları aktive edebilmektedirler.^[3-5]

Postmortem çalışmalarda AH'lerinin beyinlerinde insülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) 1 ve 2 insülin haberci ribonükleik asit (m-RNA)'de azalma bildirilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısına (BOS) verilen streptozin beyinde insülin,

IGF ve beyin volümünde azalmaya neden olmaktadır.^[6] Bu etkilerin sonucunda deney hayvanlarının belleğinde bozulma oluşmaktadır.^[7] Streptozin alkilleyici bir kemoterapötik olup deney hayvanlarında tip 1 diyabet modeli geliştirmekte kullanılmaktadır. Streptozinin temel etki mekanizması glikoz taşıyıcısı 2 ile pankreasın beta adasına girecek adacık hücrelerini DNA ve protein hasarı üzerinden tahrip etmesidir.^[8] Bu etkiye benzer bir etki ile BOS içine verildiğinde insülin yapan nöronal sistemi tahrip ettiği ve beyindeki insülin miktarını azalttığı bilinmektedir. Beyin omurilik sıvısı içine streptozin verilmiş deney hayvanlarında BOS içine tekrar insülin verilmesi bellek fonksiyonlarında iyileşme oluşturmaktadır.^[9,10]

İnsülin kan beyin bariyerine geçmekte ayrıca beyinde bir grup nöron tarafından internal olarak da sentez edilmektedir. İnsülin gen ekspresyonu matur ve immatur memeli nöronal hücrelerinde bulunmaktadır.

İnsülin m-RNA'sı ve insülin hipokampal piramidal nöronlar, medial prefrontal korteks, entorinal korteks, perprinal korteks, talamus, olfaktor bulbus, hipotalamus nöronlarında bulunmaktadır. İnsülin m-RNA'sı ve insülin glia hücrelerinde bulunmaz. İnsülin reseptörü hem glia hem de nöronlarda bulunur ve beyinde geniş bir dağılıma sahiptir.^[11,12]

İnsülin reseptörü tirozin kinaz, fosfatidil inozitol-3-kinaz (akt-protein kinaz B), mitojen aktive protein kinaz üzerinden apoptozis inhibisyonuna neden olur. Ayrıca söz konusu kinaz sistemleri üzerinden insülin, N-metil-D-aspartat kanalının fosforilasyonu yoluyla kanalın modülasyonuna neden olur.^[13,14] N-metil-D-aspartat kanalında modülasyon sonucu, kalsiyum akımının artması bellek oluşması sürecinde görev alır. Kanal modülasyonunda kinaz sistemleri ve insülin reseptör substrat (IRS) önemli rol oynar.^[15] İnsülin reseptör substrat geni silinmiş sıçanlarda beyin hacmi küçülür, hipokampus nöronlarında proliferasyon azalır, nörofibriler yumak birikimi artar.^[16]

İnsülin kullanan inme hastalarında daha hızlı kognitif ve motor becerilerde düzleme izlenmiştir. Yirmi bir gün uygulanan intranasal insülin (20 Ü/gün) plazma glikoz ve insülin konsantrasyonunda değişiklik olmadan kognitif fonksiyonlarda artma oluşturmuştur.^[17-19]

İnsülin beyinde büyüme faktörü gibi davranır. Nöronal apoptotik süreçleri azaltır, nöronal tamiri kolaylaştırır.^[20] Ayrıca insülinin nöronlardaki enerji metabolizmasını düzenlemesi nöronal sağkalım üzerinde önemli etki yapar. İnsülin eksikliğinde oluşan azalmış glikoz alımı ve adenozin trifosfat üretimi nöronal homeostazın bozulmasına neden olur. İnsülin asetilkolin sentezinde temel enzim olan kolinasetil transferazı stimüle eder. Bu nedenle azalan insülin veya insülin direncinde kolinasetil transferaz miktarı azalır.^[21]

İnsülin diğer etkisi hücre içi iskeletin fosforilasyon yolu ile regüle edilmesidir. Alzheimer hastalığında tau proteinin hatalı fosforilasyonuna bağlı nörofibriler yumak halinde birikimi söz konusudur. Tau proteini mikrotübül oluşumu sırasında görev alır, tübülün denem proteinlerin organizasyonunda ve mikrotübül polimerleri oluşturmasında adezyon görevi yapar.^[22] İnsülin azlığı amiloid prokürsör protein artışına ve A-beta birikimine zemin hazırlar.^[23,24]

Seramidler sifingozin ve yağ asitlerinin bileşimi ile oluşur. Diyetle indüklenen obezitede yağ dokusundan aşırı seramid salımına neden olmaktadır. Seramidler enflamatuvar sitokinleri aktive ederek insülin direncine neden olur.^[25] Hepatosteatozda ve metabolik sendromda seramid toksitesi söz konusudur.^[26] İntraperitoneal olarak seramid verilmesi deney hayvanlarında azalmış öğrenmeye neden olmaktadır.^[27]

Bunun yanında bağırsak florası insülin etkinliğinde ve direncinde temel fonksiyonlara sahiptir. Karbonhidrat diyeti bağırsak florasında (mikrobiyota) değişikliğe neden olmaktadır. Bu değişiklik mukozal geçirgenlikte artışa ve toll like reseptör (TLR) alt tiplerinin dağılımının değişmesine neden olmaktadır.^[28] Karbonhidratlı diyet TLR-4 tipi reseptörlerin mukozal hücrelerde akspresyonuna neden olur. Toll like reseptörler antijenin tanınmasında ve immün yanıtın şiddetinin belirlenmesinde görev alır.^[29] TLR-4 alt tipi reseptörler abartılmış immün yanıtı neden olarak enflamasyonun artmasına, yağlı karaciğer, metabolik sendrom ve insülin direnci üzerinden AH riskinde artışa neden olmaktadır.^[30]

Toll like reseptör-4'lerin makrofajlar, adipositler ve karaciğer hücrelerindeki çeşitli kinazlar aracılığı ile insülinin etkilerini bozduğu gösterilmiştir. Yağ asitleri ile TLR-4 aktivasyonunun da tümör nekroz faktör-alfa ve interlökin-6 düzeylerini yükselttik

insülinin son organdaki etkilerini bozduğu düşünülmektedir.^[31] Obez kişilerin adipositlerinden de sitokin üretildiği ve makrofajlar gibi enflamatuvar durumu uyardığı gösterilmiştir.^[32]

Erbaş ve ark.^[33] yaptıkları çalışmalarda deney hayvanlarında yüksek fruktozlu diyetle indüklenen karaciğer yağlanması, abdominal obezite ve insülin direnci modelinde bellek bozulmasını kanıtlamışlardır. Yazarlar aynı zamanda beyin omurilik sıvısı içine uyguladıkları glukagon benzeri peptid-1 analogu olan exenatid tedavisinin bellek fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiğini gözlemişlerdir. Glukagon benzeri peptid-1'in insülin direnci sonucu bozulan nöronal enerji ve glikoz homeostazisini düzeltmesi olası etki mekanizması olarak yorumlanmıştır.

Erbaş ve ark.^[34] başka bir çalışmada, sistemik yolla D vitamininin verilmesinin metabolik sendromlu sıçanlarda oluşan bellek fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiğini göstermişlerdir. D vitamininin bu etkisinin anti-enflamatuvar etki ile oluştuğunu kanıtlamışlardır.

Sonuç olarak, AH'de gösterilen insülin eksikliği ve direncinin düzeltilmesi yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır. İnsülin duyarlaştırıcı, insülin veya IRS analogları yeni tedavi yaklaşımları arasında olabilir. Granülosit koloni stimüle edici faktör gibi ajanlar deneysel AH modellerinde etkilidir. Bu hormonların etkisi yine IGF-reseptörü üzerinden olmaktadır. İnsülin ve alt yolları gelecekte bellek fonksiyonlarının düzeltilmesinde ve korunmasında güncel önemini korumaya devam edecektir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006;32:403-14.
2. de la Monte SM, Neusner A, Chu J, Lawton M. Epidemiological trends strongly suggest exposures as etiologic agents in the pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease, diabetes mellitus, and non-alcoholic steatohepatitis. *J Alzheimers Dis* 2009;17:519-29.
3. Sima AA, Zhang W, Kreipke CW, Rafols JA, Hoffman WH. Inflammation in Diabetic Encephalopathy is Prevented by C-Peptide. *Rev Diabet Stud* 2009;6:37-42.
4. Vendrell J, Broch M, Fernandez-Real JM, Gutiérrez C, Simón I, Megia A, et al. Tumour necrosis factor receptors (TNFRs) in Type 2 diabetes. Analysis of soluble plasma fractions and genetic variations of TNFR2 gene in a case-control study. *Diabet Med* 2005;22:387-92.
5. Lechleitner M, Herold M, Dzien-Bischinger C, Hoppichler F, Dzien A. Tumour necrosis factor-alpha plasma levels in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus-observations over 2 years. *Diabet Med* 2002;19:949-53.
6. Shoham S, Bejar C, Kovalev E, Weinstock M. Intracerebroventricular injection of streptozotocin causes neurotoxicity to myelin that contributes to spatial memory deficits in rats. *Exp Neurol* 2003;184:1043-52.
7. Duelli R, Schröck H, Kuschinsky W, Hoyer S. Intracerebroventricular injection of streptozotocin induces discrete local changes in cerebral glucose utilization in rats. *Int J Dev Neurosci* 1994;12:737-43.
8. Hoyer S, Lee SK, Löffler T, Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:256-8.
9. Lester-Coll N, Rivera EJ, Socia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;9:13-33.
10. Santos TO, Mazucanti CH, Xavier GF, Torrão AS. Early and late neurodegeneration and memory disruption after intracerebroventricular streptozotocin. *Physiol Behav* 2012;107:401-13.
11. Sakr HF. Effect of sitagliptin on the working memory and reference memory in type 2 diabetic Sprague-Dawley rats: possible role of adiponectin receptors 1. *J Physiol Pharmacol* 2013;64:613-23.
12. Trudeau F, Gagnon S, Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2004;490:177-86.
13. Skaper SD. Wnt-signalling: A new direction for Alzheimer disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13:556.
14. Shrueter A, Eldar-Finkelman H, Melamed E, Offen D. Wnt signaling pathway overcomes the disruption of neuronal differentiation of neural progenitor cells induced by oligomeric amyloid β -peptide. *J Neurochem* 2011;116:522-9.
15. Schiöth HB, Craft S, Brooks SJ, Frey WH, Benedict C. Brain insulin signaling and Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Mol Neurobiol*

- 2012;46:4-10.
16. Grilli M, Ferrari Toninelli G, Uberti D, Spano P, Memo M. Alzheimer's disease linking neurodegeneration with neurodevelopment. *Funct Neurol* 2003;18:145-8.
 17. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis* 2015;44:897-906.
 18. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69:29-38.
 19. Stockhorst U, de Fries D, Steingrueber HJ, Scherbaum WA. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav* 2004;83:47-54.
 20. Hoyer S. Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: an update. *Exp Gerontol* 2000;35:1363-72.
 21. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:423-38.
 22. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997;272:19547-53.
 23. Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast* 2005;12:311-28.
 24. Chen GJ, Xu J, Lahousse SA, Caggiano NL, de la Monte SM. Transient hypoxia causes Alzheimer-type molecular and biochemical abnormalities in cortical neurons: potential strategies for neuroprotection. *J Alzheimers Dis* 2003;5:209-28.
 25. Lyn-Cook LE Jr, Lawton M, Tong M, Silbermann E, Longato L, Jiao P, et al. Hepatic ceramide may mediate brain insulin resistance and neurodegeneration in type 2 diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *J Alzheimers Dis* 2009;16:715-29.
 26. Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, Seoane-Collazo P, Jacas J, Morgan DA, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance. *Cell Rep* 2014;9:366-77.
 27. Ramirez T, Longato L, Dostalek M, Tong M, Wands JR, de la Monte SM. Insulin resistance, ceramide accumulation and endoplasmic reticulum stress in experimental chronic alcohol-induced steatohepatitis. *Alcohol Alcohol* 2013;48:39-52.
 28. Orsatti CL, Petri Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Giorgi VI, Witkin SS. Evaluation of Toll-Like receptor 2 and 4 RNA expression and the cytokine profile in postmenopausal women with metabolic syndrome. *PLoS One* 2014;9:109259.
 29. Ye D, Li FY, Lam KS, Li H, Jia W, Wang Y, et al. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice. *Gut* 2012;61:1058-67.
 30. Trotta T, Porro C, Calvello R, Panaro MA. Biological role of Toll-like receptor-4 in the brain. *J Neuroimmunol* 2014;268:1-12.
 31. Brito BE, Zamora DO, Bonnah RA, Pan Y, Planck SR, Rosenbaum JT. Toll-like receptor 4 and CD14 expression in human ciliary body and TLR-4 in human iris endothelial cells. *Exp Eye Res* 2004;79:203-8.
 32. Zhu T, Meng Q, Ji J, Lou X, Zhang L. Toll-like receptor 4 and tumor necrosis factor-alpha as diagnostic biomarkers for diabetic peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 2015;585:28-32.
 33. Erbaş O, Sarac F, Aktuğ H, Peker G. Detection of impaired cognitive function in rat with hepatosteatosis model and improving effect of GLP-1 analogs (exenatide) on cognitive function in hepatosteatosis. *Scientific World Journal* 2014;2014:946265.
 34. Erbaş O, Solmaz V, Aksoy D, Yavaşoğlu A, Sağcan M, Taşkiran D. Cholecalciferol (vitamin D 3) improves cognitive dysfunction and reduces inflammation in a rat fatty liver model of metabolic syndrome. *Life Sci* 2014;103:68-72.