

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE DİABETES MELLİTUSTA PERİFERAL N-METİL-D-ASPARTAT RESEPTÖRLERİ

Zinnet Şevval Aksoyalp¹, Cahit Nacitarhan²

¹*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, İzmir*

²*Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Antalya*

ÖZET

Glutamat santral sinir sisteminde baskın eksitatör amino asit mediyatörü olup reseptörleri metabotropik ve iyonotropik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri iyonotropik glutamat reseptör ailesinin bir üyesidir ve 7 farklı alt birime sahip transmembran iyon kanallarıdır. Alt birim bileşenlerine ve sinyal proteinlerine bağlı olarak NMDA reseptörleri uzun dönem potansiyalizasyon veya depresyon, nörotransmitter salınımının uyarılması veya inhibisyonu ve hücre sağkalımı veya ölümünde rol oynamaktadır. NMDA reseptörlerinin baskın olarak nöronlar tarafından eksprese edilmektedir. Son zamanlarda ise santral sinir sisteminde nöronal olmayan hücreler ve periferel dokular tarafından da eksprese edildiği gösterilmiştir ve bu reseptörlerin santral sinir sistemi dışındaki dağılımı ilgi çekici bir konu olarak ortaya çıkmıştır. Son bulgular ile NMDA reseptörleri

pankreas adacık hücreleri, kalp, akciğer ve böbreğin yer aldığı birçok hücre ve dokuda bulunabileceği öne sürülmüştür. Nöronal olmayan NMDA reseptörleri proliferasyon, apoptoz, hücre adezyonu ve migrasyonu, aktin yeniden düzenlenmesi, hücre büyümesi ve farklılaşması ve hormon salınımının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ve yara iyileşmesi, insülin salımı, kan-beyin bariyerinin bütünlüğü ve miyelinizasyonda yer alabileceği de bildirilmiştir. Bu derlemede kalp ve pankreasta NMDA reseptörlerinin rolü ele alınarak bu reseptörlerin kardiyovasküler ve diyabetik hastalıklarda terapötik potansiyeli değerlendirilmiştir. Nöronal olmayan NMDA reseptörlerinin daha fazla araştırılması ile kronik hastalıklar için yeni tedavi seçenekleri sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Glutamat reseptörleri, N-metil-aspartat, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus.

C	İLETİŞİM İÇİN: Zinnet Şevval Aksoyalp İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 35620, İzmir, Türkiye zinnetseval.aksoyalp@ikcu.edu.tr		
ORCID	ZŞA https://orcid.org/0000-0002-7822-3154	ORCID	CN https://orcid.org/0000-0003-2601-4921
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 08 / 06 / 2020	•	KABUL TARİHİ: 05 / 11 / 2020

PERIPHERAL N-METHYLASPARTATE RECEPTORS IN CARDIOVASCULAR DISEASES AND DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Glutamate is the dominant excitatory amino acid mediator in the central nervous system and its receptors are divided into metabotropic and ionotropic receptors. N-methylaspartate (NMDA) receptors are a member of the ionotropic glutamate receptor family and these receptors are transmembrane ion channels with 7 different subunits. Depending on their subunit components and signal proteins NMDA receptors play a role in long-term potentiation or depression, stimulation or inhibition of neurotransmitter release, and cell survival or death. NMDA receptors are predominantly expressed in neurons. Recently, it has been shown that NMDA receptors are expressed in non-neuronal cells and peripheral tissues in the central nervous system and the distribution of

these receptors outside the central nervous system has emerged as an interesting topic. Recent findings suggest that NMDA receptors may be present in multiple cells and tissues including pancreatic islet cells, heart, lung, medulla, kidneys. Non-neuronal NMDA receptors play an important role in proliferation, apoptosis, cell adhesion and migration, actin rearrangement, cell growth and differentiation, and regulation of hormone secretion and non-neuronal NMDA receptors may be involved in wound healing, insulin secretion, blood-brain barrier integrity, and myelination. In this review, the role of the NMDA receptors in the heart and pancreas is discussed and the therapeutic potential of these receptors in cardiovascular and diabetic diseases has been evaluated. New treatment options for chronic diseases can be provided by further investigation of non-neuronal NMDA receptors.

Keywords: Glutamate receptors, N-methylaspartate, cardiovascular diseases, diabetes mellitus.

GİRİŞ

Glutamat santral sinir sisteminin (SSS) baskın eksitator amino asit mediyatörüdür ve reseptörleri metabotropik (mGluR) ve iyonotropik (iGluR) olarak ikiye ayrılmaktadır. mGluR'lar G-protein-kenetli reseptör (GPKR) ailesinden olup, grup I (mGluR1 ve mGluR5), grup II (mGluR2 ve mGluR3) ve grup III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8) olmak üzere üçe ayrılmaktadır. mGluR'lar eksitabilite ve sinaptik iletimi düzenleyen ikincil mesajcı sistemler ile etki etmektedir. iGluR'lar ise N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionat (AMPA), kainat (KAR) ve delta (GluR δ) reseptörler olmak üzere dörde ayrılmaktadır (Şekil 1). Bu reseptörler genel olarak kendilerine bağlanan agonistler temel alınarak adlandırılmıştır.

NMDA reseptörlerinin (NMDAR) nöronlar tarafından eksprese edildiği ve reseptör aktivasyonunun birçok SSS işlevi için gerekli olduğu bilinmektedir.¹ NMDAR'ların nöronlarda yaygın olarak dağılımına ek olarak, Nishikawa ve Moroni'nin ilk çalışmaları NMDAR'ların ektranöronal dokularda mevcut olabileceğini göstermiştir.^{2,3} Son bulgular ile NMDAR'ların pankreas adacık hücreleri, kalp ve damarlarda, akciğer ve böbreğin yer aldığı birçok hücre ve dokuda bulunabileceği öne sürülmüştür.⁴⁻⁶ Nöronal NMDAR'ların yapısı, fonksiyonu ve dağılımı kapsamlı şekilde aydınlatılmasına karşın nöronal olmayan reseptörleri çok az bilinmektedir. Nöronal olmayan NMDAR'lar proliferasyon, apoptoz, hücre adezyonu ve migrasyonu, aktin yeniden düzenlenmesi, hücre büyümesi ve farklılaşması ve hormon salınımın

düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.⁷⁻¹⁰ Bu derlemede kalp ve pankreasta rolü ele alınarak, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabette NMDAR'ların terapötik potansiyeli üzerinde durulmuştur.

NMDAR Yapısı ve Hedeflenmesi

NMDAR yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgilerin birçoğu nöronal NMDAR'ların araştırılması ile elde edilmiş ve nöronal olmayan NMDAR'lar için de geçerli olacağı varsayılmıştır. NMDAR'lar ligand ve voltaj kapılıdır ve kanalın açılması için ligand ve membran depolarizasyonu gerekmektedir. Dinlenme membran potansiyelinde ekstraselüler Mg²⁺ kanalın iç kısmına bağlı haldedir ve iyon akışını inhibe etmektedir.¹¹ Depolarizasyon sonucu Mg²⁺ blokajı ortadan kalkmakta ve Na⁺ ve Ca²⁺ girişi ile K⁺ çıkışı meydana gelmektedir.

Nöronal NMDAR'lar 7 farklı alt birime sahip (GluN1, GluN2_{A-D} ve GluN3_{A-B}) heterotetramerik transmembran iyon kanallarıdır (Şekil 2).¹ NMDAR aktivasyonu için GluN2'ye L-glutamat ve L-aspartatın ve GluN1'e ko-agonist olan glisin veya D-serinin bağlanması gerekmektedir.¹ Alt birim bileşenleri ve sinyal proteinlerine bağlı olarak NMDAR'lar uzun dönem potansiyalizasyon veya depresyon, nörotransmitter salınımının stimülasyonu veya inhibisyonu ve hücre sağkalımı veya ölümünde rol oynamaktadır.¹²

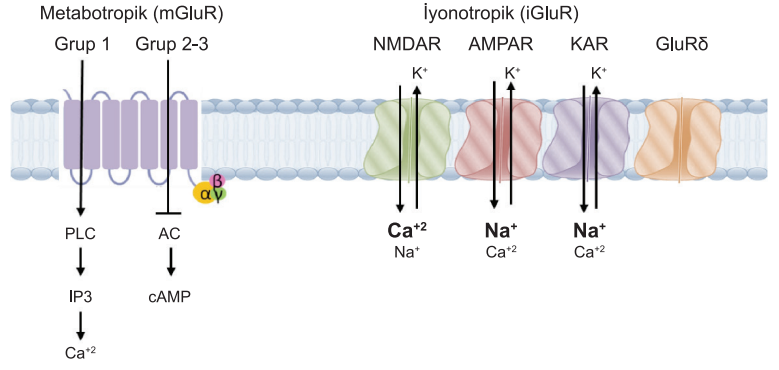
NMDAR antagonistleri; kompetitif, ankompetitif ve nonkompetitif antagonistler olarak üçe ayrılmaktadır. AP-5 (2-amino-5-fosfonopentanoik asit) ve AP-7 (2-amino-7-fosfonoheptanoik asit) NMDAR'ların

glutamat bölgesine, 5,7-diklorokinürenik asit ise NMDAR'ların glisine duyarlı bölgesine bağlanan kompetitif antagonistlerdir.^{13,14} Sadece kanal aktif konformasyonel durumda olduğu zaman kanal blokleri olarak etki eden unkompetitif antagonistler ise dizosilpin (MK-801), fensiklidin, amantadin, ketamin ve memantindir ve davranışsal ve kardiyovasküler değişiklikleri indüklemektedir.¹⁵ İntoksikasyon seviyesindeki etanol ise nonkompetitif NMDAR antagonistidir. Akut etanol maruziyetinin NMDAR fonksiyonunu inhibe ettiği, kronik etanol maruziyetinin ise NMDAR'ları aktive ettiği öne sürülmüştür.¹⁶ Son zamanlarda NMDAR antagonistlerinin nöropatik ağrı, depresyon ve Parkinson hastalığının tedavisinde terapötik potansiyeli olduğu gösterilmiştir.¹ Nonkompetitif antagonist olan ifenprodil Parkinson hastalığı ve depresyon tedavisinde kombine ilaç olarak kullanılmaktadır.¹⁷ NMDAR'lar kısmen de olsa ortamdaki H⁺ tarafından inhibe edilebilmektedir.¹⁸ Çinko (Zn²⁺) NMDAR'ların hem voltaj bağımlı hem de bağımsız inhibitörüdür.¹⁸ Kurşun (Pb²⁺) kasyonu da NMDAR inhibitörüdür.¹⁸ Yüksek konsantrasyonlarda spermin ve spermidin gibi poliaminler voltaj-bağımlı bir şekilde kanalı bloke etmekte, düşük konsantrasyonlarda ise reseptörün glisine afinitesini artırarak kanalın açılmasını tetiklemektedir.^{19,20}

Geniş spektrumlu selektif olmayan NMDAR modülatörlerinden daha etkili ve daha iyi tolere edilebilen alt birime selektif modülatörler geliştirilmelidir. Örneğin NMDAR antagonisti olan deksrometorfan (DXM) kan-beyin bariyerini geçtiği için santral NMDAR'larla etkileşime girmektedir.²¹ Yüksek dozda DXM bulantı veya bulanık görme gibi akut merkezi sinir sistemi yan etkilerine yol açmaktadır.²²

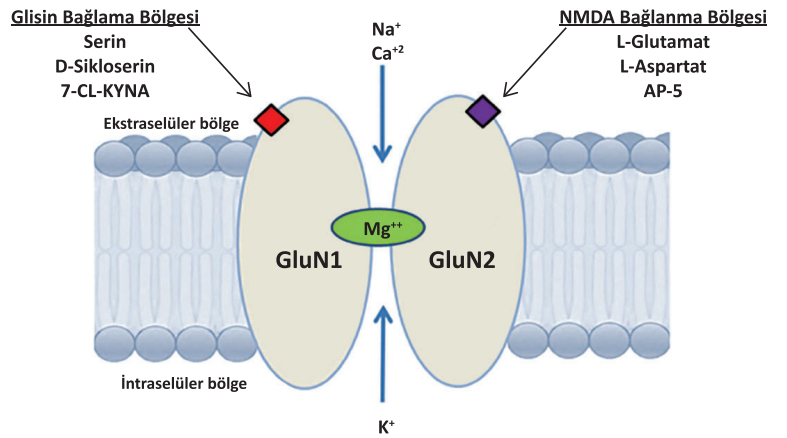
Kardiyovasküler Hastalıklarda NMDAR'lar

NMDAR'ların periferel damar sistemi, kardiyak miyositler, sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümler, His-Purkinje lifleri de dahil olmak üzere kardiyovasküler sistem boyunca eksprese edildiği rapor edilmiştir.²³ İlk olarak Sitniewska ve ark.'ları (2003) tarafından anestezi altındaki sıçanlara NMDA (25, 50 ve 1000 mg/kg IV) uygulamasının kalp hızında değişiklik oluşturmadan hafif hipotansiyona neden olduğu gösterilmiştir.²⁴ Nikotinik reseptör antagonisti varlığında da hipotansiyon gözlemlenmesi sonucu santral köken reddedilmiştir. Anestezinin kardiyovasküler yanıt üzerindeki etkileri nedeniyle McGee ve ark.'ları (2012) tarafından anestezi uygulanmayan sıçanlarda periferel NMDAR aktivasyonu değerlendirilmiş ve sistemik NMDA uygulaması (125, 250, 500 ve 1000 mg/kg IV) sonrasında dozdan bağımsız olarak taşikardi gözlemlenmiştir. Ganglion blokajı (hekzametonyum) sonrasında da taşikardik yanıtların gözlemlenmesi



Şekil 1. Metabotropik (mGluR) ve İyonotropik (iGluR) glutamat reseptörlerinin gösterimi. mGluR'lar hücre içi ikinci mesajcıların sinyal kaskadlarını başlatan G protein kenetli reseptörlerdir, iGluR'lar ise Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺'a selektif olarak geçişli ligand kapılı İyon kanallarıdır ve NMDA, AMPA, kainat (KAR) ve delta reseptörü (GluRδ) olmak üzere 4 alt gruba ayrılmaktadır. Kalın olarak yazılmış olanlar baskın İyon geçişliklerini göstermektedir.

AC: Adenilil siklaz, cAMP: siklik adenozin monofosfat, IP3: inositol trifosfat, PLC: fosfolipaz C.



Şekil 2. NMDAR ve bağlanma bölgelerinin şematik gösterimi. Tetramer yapısında olan NMDAR'ların GluN1, GluN2 ve GluN3 olmak üzere 3 alt birimi vardır. NMDAR'lar Ca²⁺ ve Na⁺ iyonlarının hücre içine girişine ve K⁺ iyonunun hücre dışına çıkışına izin veren spesifik olmayan katyon kanallarıdır. Ancak NMDAR'ların ana fonksiyonu Ca²⁺ iyonunun hücre içine iletmektir. Dinlenme membran potansiyelinde ekstraselüler Mg²⁺ kanalın iç kısmına bağlı haldedir ve İyon akışını inhibe etmektedir. NMDAR aktivasyonu için GluN2 üzerinde bulunan NMDA bağlanma bölgesine L-glutamat ve L-aspartatın ve GluN1 üzerinde bulunan glisin bağlanma bölgesine glisin veya serinin bağlanması gerekmektedir. Depolarizasyon sonucu Mg²⁺ blokajı ortadan kalkmakta ve Na⁺ ve Ca²⁺ girişi ile K⁺ çıkışı meydana gelmektedir.

7-CL-KYNA: 7-klorokinürenik asit, AP5: D-2-amino-5-fosfonpentanoik asit, Mg²⁺: magnezyum.

nedeniyle buyanıtlaravaskülerNMDARaktivasyonunun aracılık ettiği öne sürülmüştür. NMDAR antagonistleri ile taşikardi yanıtı azalmıştır. Ayrıca NMDA izole aort halkalarında kasılma yanıtını artırmış ve kan basıncının düzenlenmesinde NMDAR'ların önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmıştır.²⁵ Kan basıncında ve kalp hızındaki değişikliklere ek olarak akut ve kronik NMDAR aktivasyonu aritmi duyarlılığında artış ile ilişkilendirilmiştir. Kronik NMDA aktivasyonu kalp hızı artışını ve repolarizasyonun uzamasını indüklemiştir. Ayrıca elektriksel instabilite ve hafif miyokardiyal fibrözis saptanmıştır. Ancak bu değişiklikler NMDAR antagonisti olan MK-801 uygulamasından sonra ortadan kalkmıştır.²⁶

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE DİABETES MELLİTUS PERİFEREL N-METİL-D-ASPARTAT RESEPTÖRLERİ

Miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon (IR) hasarı; ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve mortaliteye yol açmaktadır. Reperfüzyon ile indüklenen bu hasarın NMDAR antagonistleri [MK-801 (0,3 mg/kg IV), cyanquixaline (1 mg/kg IV), ketamin (10 mg/kg) veya memantin (1,5 mg/kg)] ile ön-tedavi (5 dakika) ile azaldığı görülmüştür ve böylece NMDAR'ların IR hasarında rol oynadığı öne sürülmüştür.²⁷ Kalpteki NMDAR aktivasyonunun kalbin elektriksel aktivitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve aritmide rol oynayabileceği öne sürülmüştür.²⁷ Liu ve ark.'ları (2013) miyokard infarktüsü olan sıçanlarda NMDAR aktivasyonunun ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu tetiklediğini, normal sıçanlarda ise tetiklemediğini göstermiştir.²⁸ Azalmış kalp hızı değişkenliği (HRV) miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin belirleyici bir göstergesidir.²⁹ Bennett ve ark.'nın (2005) çalışmasında maymunlarda MK-801 ile NMDAR'ların bloke edilmesi HRV artışını tetiklemiştir.³⁰ Kemirgenlerde ketamin ile NMDAR antagonizması sonucu HRV'de artış ve anti-aritmik etkiler meydana gelmiştir.²⁷ Gao ve ark.'ları (2007) sıçan kardiyomiyositlerinde NMDAR aktivasyonunun mitokondride artmış oksidatif stres ve kalsiyum artışına yol açarak apoptoza neden olduğunu göstermiştir. Bu sitotoksik etki MK-801 ve serbest radikal süpürücüleri (glutatyon, N-asetil sistein) ile ortadan kalkmıştır.³¹ Böylece miyokard patogenezinde NMDAR'ların önemli rolü olabileceği öne sürülmüştür. Meneghini ve ark.'ları (2009) memantin ile NMDAR blokajının strese maruz kalan hayvanların sol ventriküllerinde kardiyomiyosit boyutundaki azalmayı engellediğini göstermişlerdir.³² Bu sonuçlarla NMDAR blokajının kardiyak koruma sağlayabileceği desteklenmiştir. Memantin klinikte iyi tolere edilebilen ve kabul edilebilir bir yan etki profiline sahip olan bir ilaçtır, bunun yanında memantin hipertansiyon, bradikardi ve kalp yetmezliği ve QT uzaması olmak üzere kardiyovasküler yan etkileri hakkında yayımlanmış çok az veri vardır.³³⁻³⁵

Sonuç olarak NMDAR'lar kardiyovasküler sistemin patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. NMDAR aktivasyonu ventriküler aritmi ve oksidatif stresi artırırken, NMDAR blokajı ise HRV'yi artırmakta, antiaritmik etki meydana getirmekte ve miyokard patoloji insidansını azaltmaktadır. Patofizyolojik durumlarda periferik NMDAR'ların rolünün daha fazla araştırılması ile NMDAR'lar kardiyovasküler hastalıklarda için yeni bir terapötik hedef olabilir.

Diabetes Mellitusta NMDAR'lar

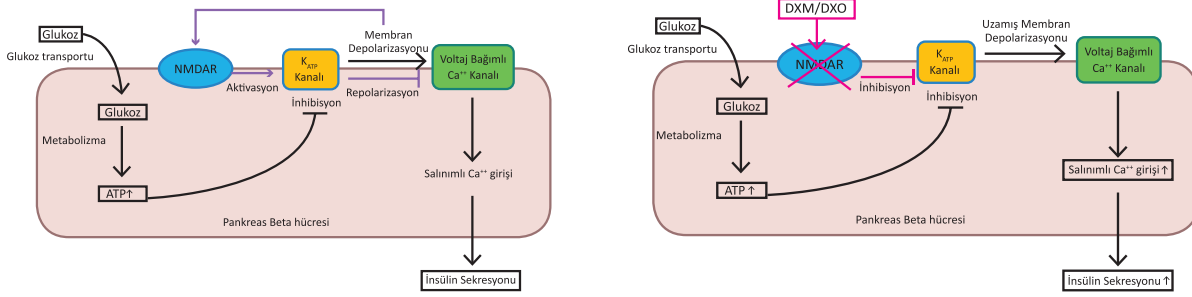
Pankreas adacıkları ile nöronların birçok ortak özelliği olduğu gösterilmiştir.³⁶ Bu nedenle SSS üzerinde etkili olan ilaçların pankreatik β hücreleri üzerinde de etkili olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca nöron

sinyalizasyonunda ve nöronal sağkalımda yer aldığı gösterilen NMDA reseptörünün β hücresi sağkalımı ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Derlemenin bu kısmında pankreatik NMDAR'ların insülin salımı, glukoz toleransı ve pankreas adacık hücresi sağkalımındaki rolüne dair hem prelinik hem de klinik çalışmalar ele alınmıştır.

Prelinik Çalışmalar

In vitro adacık hücre kültüründe pankreas NMDAR'ların genetik olarak silinmesi veya farmakolojik olarak inhibe edilmesinin izole fare ve insan pankreatik adacıklarından glukoz uyarımlı insülin salımını (GSIS) artırdığı, bazal insülin salımına ise etki etmediği saptanmıştır.²² Oral veya intraperitoneal olarak NMDAR antagonisti dekstrometorfan (DXM) veya metaboliti dekstorfan (DXO) uygulaması glukoz tolerans testi sırasında kan glukozunu anlamlı derecede azaltmıştır. NMDAR inhibisyonunun GSIS'yi glukoz bağımlı bir şekilde artırdığına dair bulgularla uyumlu olarak DXO ve DXM hipoglisemiyi indüklememiştir.²² Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) modeli oluşturulmuş farelere 8 hafta boyunca DXM uygulamasının açlık kan glukoz konsantrasyonlarını anlamlı olarak düşürdüğü ve glukoz toleransını iyileştirdiği saptanmıştır. DXM uygulanan farelerin pankreas adacıklarında insülin içeriği, α ve β hücre boyutu ve pankreatik adacık hücre sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.²² Ayrıca DXO'nun insan pankreas adacıklarında sitokine bağlı adacık hücre ölümüne karşı koruma sağladığı bulunmuştur.²² Böylece diyabetik koşullar altında NMDAR antagonistlerinin β -hücre fonksiyonunu koruma potansiyeline sahip olduğu ve β -hücre sağkalımını artırdığı öne sürülmüştür. NMDAR'ların GSIS'yi sınırlayan negatif bir geri bildirim döngüsünün bir parçası olduğu öne sürülmektedir. NMDAR'lar K^+ kanallarını (örneğin KATP kanallarını) aktive edip, K^+ akışı ve membran repolarizasyonunu sağlamaktadır. NMDAR antagonistleri K^+ kanallarını inhibe etmekte, K^+ un hücre dışına atılımını azaltmakta ve β -hücrelerinin depolarize halde kalma süresini uzatmaktadır (Şekil 3). NMDAR antagonistlerinin insülin salımı üzerindeki etkisinin KATP kanalına bağımlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NMDAR inhibisyonunun β -hücrelerinde membran depolarizasyonunu uzattığı, insülin salımını tetiklediği ve hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu salınımlı olarak artırdığı ortaya koyulmuştur.²²

Diyabetik olmayan farelere memantin uygulandığı bir çalışmada ise K_{ATP} kanallarına ve kan glukoz düzeyine etkisi olmadığı bulunmuştur. Diyabeti olmayan farelerde kan glutamat konsantrasyonu ve pankreas β hücrelerinde glutamat aktivitesi normal olabileceği için bu çalışmada memantin kan glukoz düzeyine etkisi saptanamamış olabilir.³⁷



Şekil 3. NMDAR aracılı insülin sekresyonunun düzenlenmesine dair öne sürülen mekanizma. NMDAR'lar negatif feedback döngüsünde yer almaktadır ve GSIS'i sınırlamaktadır. β hücrelerindeki NMDAR'ların glutamat ve ko-agonist glisin (veya serin) ile tamamen doyurulmuş olduğu tahmin edilmektedir. NMDAR'lar K_{ATP} kanallarını aktive etmektedir, böylece K^+ hücre dışına çıkmakta ve membran repolarize olmaktadır. Böylece voltaj bağımlı kalsiyum kanalları kapanmakta ve insülin salımı azalmaktadır. NMDAR'ların farmakolojik inhibisyonu GSIS'i arttırmaktadır. Dekstrometorfan (DXM) ve dekstrotoran (DXO) ile NMDAR blokajı K^+ kanallarının aktivasyonunu engellemekte, K^+ 'un hücre dışına atılımını azaltmakta ve β hücrelerinin depolarize halde kalma süresini uzatmaktadır. Bunun sonucu olarak Ca^{2+} 'un hücre içine salınımlı girişi ve insülin salımı artmaktadır.²

Uzun süreli veya tekrarlı olarak yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruziyet β -hücre fonksiyonunda glukotoksisite olarak adlandırılan zararlı etkiler oluşturmaktadır.³⁸ Üç gün boyunca yüksek glukoz ile inkübe edilen β -hücrelerinde GSIS'te bozulma ve sağkalımda azalma olduğu öne sürülmüştür.³⁹ In vitro olarak 3 gün boyunca NMDA uygulamasının β -hücrelerde hücre sağkalımını, ATP üretimini ve GSIS'i azalttığı gösterilmiş ve bu etkiler GluN1 geninin silinmesi ile ortadan kalkmıştır.⁴⁰ Artmış glutamat salımının NMDAR'ın aşırı aktivasyonu ile β -hücrelerinde glukotoksisiteye yol açtığı in vivo olarak da kanıtlanmıştır.⁴⁰ Diyabetik farelerin memantin ile tedavisinin GSIS'deki bozulmayı azaltabileceğine β -hücre fonksiyonunda rol alan genlerin ekspresyonundaki azalmayı zayıflatabileceği gösterilmiştir.⁴⁰ Böylece uzun süre NMDA uygulamasının nöroeksitotoksisiteye benzer şekilde NMDAR aktivasyonu ile β -hücrelerde işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Ayrıca kültür ortamına kronik olarak yüksek oranda glukoz uygulamasının glutamat içeriğini iki katına çıkardığı gösterilmiştir.⁴⁰

Böylece kronik hiperglisemik koşullar altında β -hücrelerden endojen glutamatın salınabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca DXM'nin anjiyoprotektif ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu öne sürülmektedir.^{41,42} Ek olarak MK-801 veya memantin ile NMDAR inhibisyonunun T1DM farelerde diyabetik nefropatiyi azalttığı gösterilmiştir.⁴³ NMDAR inhibisyonunun diyabetin uzun vadeli komplikasyonları (KVH, diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati) üzerindeki etkilerine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Klinik Çalışmalar

Memantin 1960'ların başında antidiyabetik bir molekül olarak sentezlenmiştir ancak kan glukoz düzeyini düşürmede etkili bulunmamıştır.⁴⁴ Daha sonra Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Fakat memantin diyabetteki etkilerine

dair klinik bir çalışma literatürde yer almamaktadır. NMDAR antagonisti dekstrometorfan (DXM) ile ise yirmi T2DM'li erkek hastanın dahil edildiği iki klinik çalışma yapılmıştır. Birinci çalışmada oral tek doz DXM (270 mg) tedavisi oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında hipoglisemi gelişmeksizin glukoz toleransını anlamlı olarak düzelttiği ve serum insülin konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir.²² İkinci çalışmada ise OGTT sırasında 30, 60 ve 90 mg DXM ve 100 mg sitagliptin (dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü) tedavisine karşı DXM ve sitagliptin kombinasyonlarının kan glukozunu düşürücü etkileri araştırılmıştır.⁴⁵ 60 mg DXM+100 mg sitagliptin kombinasyonunun OGTT üzerinde en güçlü etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilaçlar tek başına ve kombinasyon halinde ciddi advers olay veya hipoglisemi olmaksızın hastalarda iyi tolere edilmiştir.

SONUÇ

NMDA reseptörlerinin nöron dışındaki hücre tiplerinde de eksprese edildiğine dair birçok kanıt mevcuttur. Çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik rolleri olması nedeniyle NMDAR'ların birçok hastalıkta terapötik olarak hedeflenebilme potansiyeli vardır. Ancak NMDAR'ların birçok farklı doku ve organda bulunması nedeniyle selektif olarak hedeflenmesi zordur. Bununla birlikte periferik dokulardaki NMDAR fonksiyonu üzerinde yapılan çalışmaların çoğunda hedef dışı etkilere sahip NMDAR antagonistleri kullanılmıştır. Kan-beyin bariyerini geçmeyen NMDAR antagonistleri ve/veya hedef bölgedeki NMDAR'lara spesifik moleküller araştırılmalıdır. Santral NMDAR'ları etkilemeyecek bileşiklerin geliştirilmesi ile santral yan etkiler olmaksızın periferik NMDAR'lar hedeflenebilir. Bu yaklaşım kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitusta terapötik yarar sağlayabilir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



KAYNAKLAR

1. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 405-496.
2. Nishikawa T, Morita K, Kinjo K, Tsujimoto A. Stimulation of catecholamine release from isolated adrenal glands by some amino acids. *Jpn J Pharmacol* 1982; 32: 291-297.
3. Moroni F, Luzzi S, Franchi-Micheli S, Zilletti L. The presence of N-methyl-D-aspartate-type receptors for glutamic acid in the guinea pig myenteric plexus. *Neurosci Lett* 1986; 68: 57-62.
4. Fujita H, Hinoi E, Nakatani E, et al. Possible modulation of process extension by N-methyl-D-aspartate receptor expressed in osteocytic MLO-Y4 cells. *J Pharmacol Sci* 2012; 119: 112-116.
5. Leung JC, Travis BR, Verlander JW, et al. Expression and developmental regulation of the NMDA receptor subunits in the kidney and cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R964-971.
6. Bozic M, Valdivielso JM. The potential of targeting NMDA receptors outside the CNS. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 399-413.
7. Miglio G, Dianzani C, Fallarini S, et al. Stimulation of N-methyl-D-aspartate receptors modulates Jurkat T cell growth and adhesion to fibronectin. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 404-409.
8. Itzstein C, Espinosa L, Delmas PD, Chenu C. Specific antagonists of NMDA receptors prevent osteoclast sealing zone formation required for bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 201-209.
9. Nahm WK, Philpot BD, Adams MM, et al. Significance of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated signaling in human keratinocytes. *J Cell Physiol* 2004; 200: 309-317.
10. Parisi E, Almaden Y, Ibarz M, et al. N-methyl-D-aspartate receptors are expressed in rat parathyroid gland and regulate PTH secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1291-1296.
11. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984; 309: 261-263.
12. Bartlett TE, Wang YT. The intersections of NMDAR-dependent synaptic plasticity and cell survival. *Neuropharmacology* 2013; 74: 59-68.
13. Priestley T, Laughton P, Myers J, et al. Pharmacological properties of recombinant human N-methyl-D-aspartate receptors comprising NR1a/NR2A and NR1a/NR2B subunit assemblies expressed in permanently transfected mouse fibroblast cells. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 841-848.
14. Kemp JA, Leeson PD. The glycine site of the NMDA receptor--five years on. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 20-25.
15. Loscher W, Annies R, Honack D. Comparison of competitive and uncompetitive NMDA receptor antagonists with regard to monoaminergic neuronal activity and behavioural effects in rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 242: 263-274.
16. Hu XJ, Ticku MK. Chronic ethanol treatment upregulates the NMDA receptor function and binding in mammalian cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 30: 347-356.
17. Igarashi M, Habata T, Akita H, et al. The NR2B antagonist, ifenprodil, corrects the L-DOPA-induced deficit of bilateral movement and reduces c-Fos expression in the subthalamic nucleus of hemiparkinsonian rats. *Neurosci Res* 2015; 96: 45-53.
18. Haddad JJ. N-methyl-D-aspartate (NMDA) and the regulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways: a revolving neurochemical axis for therapeutic intervention? *Prog Neurobiol* 2005; 77: 252-282.
19. Lynch DR, Guttman RP. NMDA receptor pharmacology: perspectives from molecular biology. *Curr Drug Targets* 2001; 2: 215-231.
20. Lynch DR, Guttman RP. Excitotoxicity: perspectives based on N-methyl-D-aspartate receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 717-723.
21. Siu A, Drachtman R. Dextromethorphan: a review of N-methyl-d-aspartate receptor antagonist in the management of pain. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 96-106.
22. Marquard J, Otter S, Welters A, et al. Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment. *Nat Med* 2015; 21: 363-372.
23. Gill S, Veinot J, Kavanagh M, Pulido O. Human heart glutamate receptors-implications for toxicology, food safety, and drug discovery. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 411-417.
24. Sitniewska EM, Wisniewska RJ, Wisniewski K. The role of ionotropic receptors of glutaminic acid in cardiovascular system. A. The influence of ionotropic receptor NMDA agonist- 1R,3R-ACPD and antagonist-DL-AP7 on the systemic pressure in rats. *Amino Acids* 2003; 24: 397-403.
25. McGee MA, Abdel-Rahman AA. Enhanced vascular neuronal nitric-oxide synthase-derived nitric-oxide production underlies the pressor response caused by peripheral N-methyl-D-aspartate receptor activation in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 342: 461-471.
26. Shi S, Liu T, Li Y, et al. Chronic N-methyl-D-aspartate receptor activation induces cardiac electrical remodeling and increases susceptibility to ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 1367-1377.
27. D'Amico M, Di Filippo C, Rossi F. Arrhythmias induced by myocardial ischaemia-reperfusion are sensitive to ionotropic excitatory amino acid receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 1671-1674.
28. Liu Y, Zhou L, Xu HF, et al. A preliminary experimental study on the cardiac toxicity of glutamate and the role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor in rats. *Chin Med J [Engl]* 2013; 126: 1323-1332.
29. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
30. Bennett AJ, DePetrillo PB. Differential effects of MK801 and lorazepam on heart rate variability in adolescent rhesus monkeys (macaca mulatta). *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 383-388.
31. Gao X, Xu X, Pang J, et al. NMDA receptor activation induces mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Physiol Res* 2007; 56: 559-569.
32. Meneghini A, Ferreira C, Abreu LC, et al. Memantine prevents cardiomyocytes nuclear size reduction in the left ventricle of rats exposed to cold stress. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 921-926.
33. Yang Z, Zhou X, Zhang Q. Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 36: 445-458.
34. Gallini A, Sommet A, Montastruc JL. French Pharmacovigilance N. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 877-881.

35. Takehara H, Suzuki Y, Someya T. QT prolongation associated with memantine in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 69: 239-240.
36. Eberhard D. Neuron and beta-cell evolution: learning about neurons is learning about beta-cells. *Bioessays* 2013; 35: 584.
37. Imai R, Misaka S, Horita S, et al. Memantine has no effect on KATP channels in pancreatic beta cells. *BMC Res Notes* 2018; 11: 614.
38. Bensellam M, Laybutt DR, Jonas JC. The molecular mechanisms of pancreatic beta-cell glucotoxicity: recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 364: 1-27.
39. Park KG, Lee KM, Seo HY, et al. Glucotoxicity in the INS-1 rat insulinoma cell line is mediated by the orphan nuclear receptor small heterodimer partner. *Diabetes* 2007; 56: 431-437.
40. Huang XT, Li C, Peng XP, et al. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in beta-cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci Rep* 2017; 7: 44120.
41. Werling LL, Lauterbach EC, Calef U. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action. *Neurologist* 2007; 13: 272-293.
42. Wu TC, Chao CY, Lin SJ, Chen JW. Low-dose dextromethorphan, a NADPH oxidase inhibitor, reduces blood pressure and enhances vascular protection in experimental hypertension. *PLoS One* 2012; 7: e46067.
43. Roshanravan H, Kim EY, Dryer SE. NMDA Receptors as Potential Therapeutic Targets in Diabetic Nephropathy: Increased Renal NMDA Receptor Subunit Expression in Akita Mice and Reduced Nephropathy Following Sustained Treatment With Memantine or MK-801. *Diabetes* 2016; 65: 3139-3150.
44. Gerzon K, Krumkalns EV, Brindle RL, et al. The Adamantyl Groupin Medicinal Agents. I. Hypoglycemic N-Arylsulfonyl-N'-Adamantylureas. *J Med Chem* 1963; 6: 760-763.
45. Marquard J, Stirban A, Schliess F, et al. Effects of dextromethorphan as add-on to sitagliptin on blood glucose and serum insulin concentrations in individuals with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multiple crossover, single-dose clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 100-103.