

**KAN ŞEKERİNİN AYARLANMASINDA KARACİĞERİN
ROLÜ-SUBSTRAT (BESİN ÖGESİ), ENZİM VE
HORMONLARIN KARŞILIKLI ETKİLEŞİMİ: CLAUDE
BERNARD'DAN GÜNÜMÜZE MOLEKÜLER DÜZEYDE ELDE
EDİLEN YENİLİKLER (*)**

Prof.Dr. A.Sevim BÜYÜKDEVRİM/
Dr. Dyt. Muazzez GARİBAĞAOĞLU*****

Sağlıklı bireylerde, günün herhangi bir saatinde, yani ister yemekler sırasında ister yemekler arası kısa veya uzun süren açlık dönemlerinde, kan şekeri seviyesi, belirli sınırlar içinde sabit seyretmektedir. Glikoz homeostazı olarak isimlendirilen bu ilginç biyolojik ayar, dört ayrı organın işlevi ile gerçekleşmektedir. Bu organlar, karaciğer, endokrin pankreas, kas ve yağ dokularıdır. Çok yakın bir zamana kadar glikoz homeostazında sadece ilk üç organın rol aldığı kabul edilerek, bunlara DeFronzo, "üçlü yönetim" anlamına "Triomvira" adını vermiştir (1). Daha sonraları, yağ dokusunun glikoregülasyondaki rolünü dikkate alan Reaven (2), European Association for the Study of Diabetes'in geçen yıl (1994) Düsseldorf'ta düzenlediği 30'uncu Kongresinde, yağ dokusunun önemini, Alexandre Dumas'nın ünlü eseri, "Üç Silahşörler"e sonradan katılan "Dartanyan" benzetmesi ile, "The Fourth Musketeer" olarak belirlemiştir.

Kan şekeri homeostazında, endokrin pankreasın, kas ve yağ dokularının, kuşkusuz her birinin, çok önemli işlevleri bulunmakla birlikte, karaciğerin çok özel ve merkezi rolünü kabul etmek gerekiyor. Kan şekeri kaynağı olmanın dışında, karaciğer bu işlevi, gerektiğinde glikozu sistemik dolaşıma vermek veya dolaşımdan almak suretiyle, yerine getirmektedir.

* II. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresinde sunulmuştur. 12-14 Nisan 1995, Hacettepe-Ankara

** Florence Nightingale Hastanesi, Diyabetoloji Bölümü

*** İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü

Claude Bernard Dönemi - 1849

Bu bilgilerin hikayesi, deneysel tıbbın ve modern fizyolojinin kurucusu, 19'uncu asra damgasını vurmuş Fransız fizyoloğu **Claude Bernard**'ın dahiyane çalışmaları ile, bundan 150 yıl önce başlamıştır.

Bu büyük dâhinin yaşadığı devir, kıta Avrupasında kültürel, bilimsel ve teknolojik çok büyük ilerlemelerin olduğu kadar ayaklanmaların, ihtilâllerin ve harplerin de sürüp gittiği, 19'uncu asrın çalkantılı, ilk yarısıdır; aynı coğrafyada, **Honore de Balzac, Gustave Flaubert, Victor Marie Hugo, Guy de Maupassant, Emile Zola, August Rodin, August Renoir ve Paul Cezanne** insanlığı büyüleyen şaheserlerini bu devirde vermişlerdir. Yine bu tarihlerde, Süveyş kanalı açılmış, telgraf ve demir yolu Batı Dünyasında kullanılır hâle gelmiş, kısaca "Teknoloji devri" başlamıştır. Bu devir, İngiltere'de **Charles Darwin**'in evölüsyon teorisini şekillendirdiği ve Avusturya'da **Gregor Mendel**'in genetiğin kurallarını, Fransa'da **Louis Pasteur**'ün modern mikrobiyolojiyi tesis ettiği devirdir. Bu baş döndürücü gelişmelere paralel olarak, işte böyle bir ortamda, **Claude Bernard**'ın deneysel tıbbı ve modern fizyolojiyi yarattığına; bunu "*L'introduction a l'Etude de la Medecine Experimentale*" adlı eseri ile, doruk noktasına çıkardığına tanık oluyoruz. Yukarda sıraladıklarım, ekonomik, kültürel ve bilimsel ortamın araştırmacıların belirmesi ve yetişmesinde ne kadar önemli olduğunu kanıtlamaktadır.

Bu büyük araştırmacı, 1850'lerde, karaciğerin kan şekerinin membaı olduğunu ve bu organın glikojen adını verdiği bir madde içerdiğini, **Collège de France**'deki kürsüsünden bütün tıp alemine duyuruyordu (3,4). **Claude Bernard**, aç bırakılmış veya sadece etle beslenmiş köpeğin vena porta kanında pratik olarak çok az glikoz bulunduğunu, halbuki karaciğerden çıkan kandaki glikoz miktarının sistemik deverandakinden fazla olduğunu bildirmek suretiyle, aç organizmada karaciğerin kana sürekli glikoz verdiğiine, ilk defa, dikkati çekmiştir. Büyük dâhi, kendi laboratuvarında soğuk su ile perfüze ettiği karaciğerden çok miktarda glikozun perfüzyon sıvısına geçtiğini; bunun, karaciğer hücresindeki nişastaya benzeyen ve glikojen adını verdiği bu maddeden kaynaklandığını bildirmekteydi. Buluşları devrinin araştırmacı bilim adamları arasında büyük yankı uyandıran **Claude Bernard**, her biri birer aforizma niteliği kazanmış ve **Tablo 1**'de verilen bazı temel kuralları da bildirmiştir.

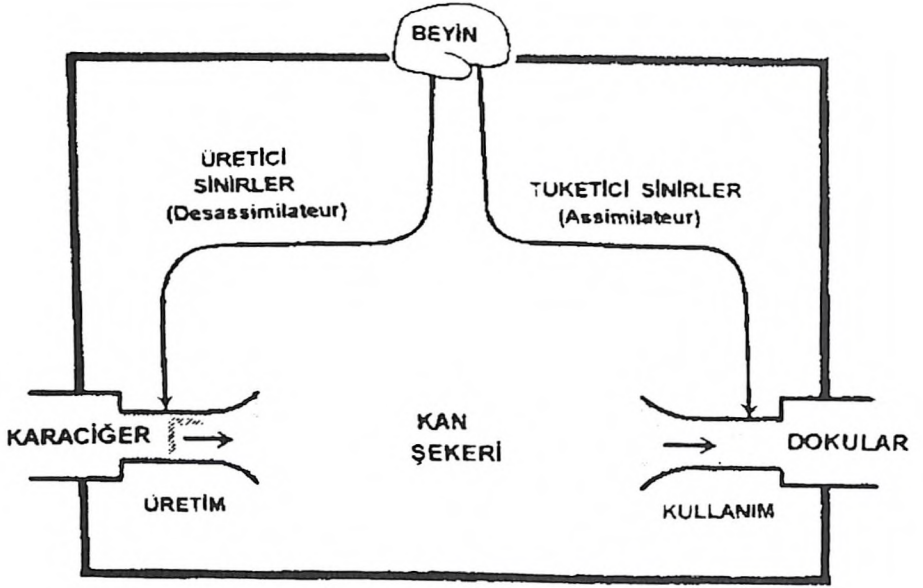
Tablo 1.: Claude Bernard'ın Aforizmaları (1849) (5)

-
1. Aç bırakılmış veya sadece etle beslenmiş köpeğin vena portasındaki glikoz ihmal edilecek kadar azdır.
 2. Aç organizmada vena hepatica glikozu vena portanınkinden fazladır.
 3. Karaciğerde nişastaya benzer bir madde (glikojen) parçalanarak kan glikozunu oluşturur.
 4. Glikoz karaciğerde üretilir, kaslarda ise tüketilir.
 5. Kan şekeri düzeyi, karaciğerin ürettiği ile dokuların tükettiği glikozun farkıdır; sağlıklı bir organizmada üretilen glikoz tüketilene eş miktardadır.
 6. Beyinden çıkan üretici (desassimilateur) sinirler karaciğerin kana şeker vermesini ve tüketici (assimilateur) sinirler ise dokuların glikozu kullanmasını (?) sağlar.
-

Glikoz karaciğerde üretilmektedir; türediği ana madde nişastaya benzer bir maddedir. Buna glikojen adını vermiştir. Karaciğerin ürettiği glikozun çoğu kas dokusunda parçalanmaktadır. Sağlıklı bir kişide kan şekeri düzeyi, karaciğerin ürettiği ile dokuların tükettiği glikoz arasındaki farktır; üretim ile tüketim arasında çok ince bir denge vardır. Bundan dolayı kan şekeri daima sabit seyreder. Karaciğerin kana şeker vermesi sinir kontrolü altında olur.

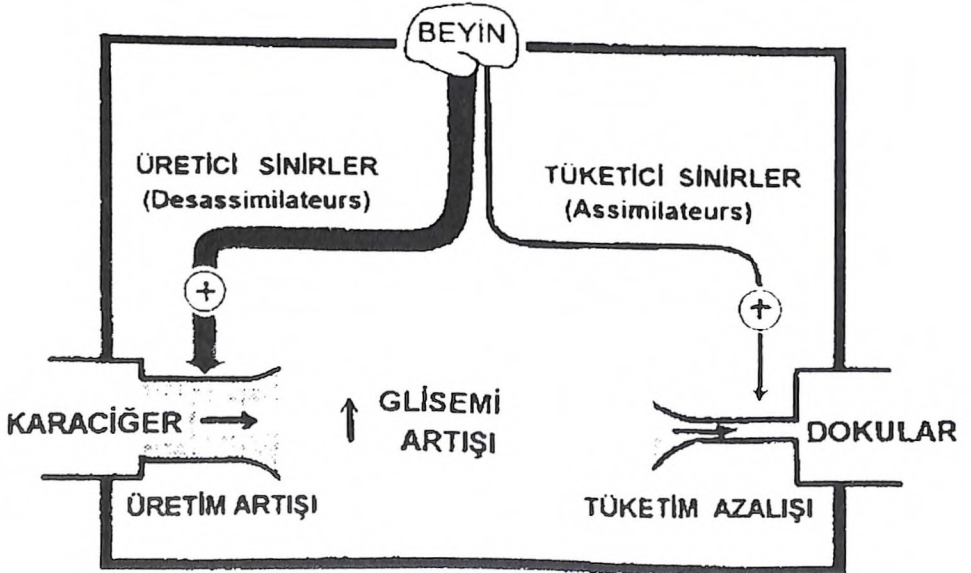
Claude Bernard, glikozun kana verilmesinde üretici (desassimilateur) adını verdiği sinirlerin, dokuların şekeri kullanmasında ise tüketici (assimilateur) olarak isimlendirdiği sinir liflerinin görev aldığını kabul eder (6) (Şekil 1).

Dahi araştırmacı, dördüncü ventrikül tabanına bir iğne batırıldığında tavşanda meydana gelen hiperglisemiyi, beyinden çıkıp karaciğere ulaşan bir sinir grubunun (nervus vagus'un) bu "pikür" sırasında uyarılarak karaciğerden glikozu serbestleştirdiği şeklinde yorumlamıştır; biraz önce belirtildiği gibi, bu sinirlere üretici (desassimilateur) adını vermiştir. Aynı mantıkla, beyinden çıkan bir başka sinir grubunun, uyarıldığında periferik dokularda glikozun kullanılmasını artırdığını kabul etmiş ve bunlara da tüketici (assimilateur) sinirler demiştir. **Claude Bernard**'a göre, sağlıklı bir organizmada bu iki sinir grubu ahenkli bir tarzda fonksiyone ederek kan şekeri seviyesini sabit tutmaktadır; şekerli diyabette ise, üretici sinirler aşırı çalışıp, dokuların tükettiğinden fazla glikozu karaciğerden kana verdirdikleri için, hiperglisemi meydana gelmektedir (6) (Şekil2).



İÇ ORTAM (MILIEU INTERIEUR)

Şekil 1.



İÇ ORTAM

Şekil 2.

Üretici ve tüketici adını verdiği sınırların sonlandığı dokular hariç tutulmak koşulu ile, temeldeki metabolik denge açısından çok atraktif görünen bu tarihi hipoteze hayranlık duymamak kabil değildir. İşte **Claude Bernard**'ı ölümsüzleştiren, asırların gerisinden parıldayıp günümüze ışık tutan, gözlemlerindeki isabeti olmuştur.

Total Hepatektomi Çalışmaları

Claude Bernard'ın çağdaşları ve ondan sonraki araştırmacılar, üretilen ve tüketilen glikoz arasında bir denge olduğunu ispatlamak istemişler, kan şekerinin üretildiği varsayılan organın, yani karaciğerin çıkarılması ile hipogliseminin meydana gelip gelmediğini izleme yolunu seçmişlerdir. Şayet kan şekerinin yegane kaynağı karaciğer ise, tüketim devam edeceği için, çıkarıldığında, hipoglisemi kaçınılmaz bir sonuç olacaktır.

Hepatektomi tekniği yıllar süren yorucu ve bıkırtıcı çalışmaları gerektirmiş ve **Kausch, Minkowski, Kaufmann, MacLeod ve Pearce**, bu tekniğin geliştirilmesine öncülük etmişlerdir (5). Bu çalışmaların ilk ürünü, **Mann**'ın 1921'de üç aşamalı olarak uyguladığı hepatektomi ile alınmış ve araştırmacının geliştirdiği bu cerrahi tekniği, daha sonraları, **Markowitz ve Soskin**, 1927 yılında iki ve 1933'de tek seansa indirerek günümüz araştırmacılarına armağan etmişlerdir (Tablo 2) (5).

Gerçekten, total hepatektomiden sonra deney hayvanı hipoglisemi ile kaybedilmekteydi; hayvanı hayatta tutabilecek yegane çare sürekli glikoz infüzyonu idi. Karaciğeri çıkarılmış deney hayvanının kas dokusu glikojen ile dolu olduğu halde hipoglisemi görülmekte; sağlıklı yani karaciğeri yerinde bulunan bir organizmada kan şekerini yükselten epinefrin, HÖL ekstresi, veya eter gibi maddeler veya asfiksi gibi faktörler, hepatektomize hayvanda hipoglisemiyi önleyememekteydi.

Hepatektomize deney hayvanında kas glikojeninin kan şekeri kaynağı olamaması, miyositlerde Robison Esteri'ni serbest glikoza çeviren glikoz-6-fosfataz enziminin bulunmayışından ileri gelmektedir; hepatositlerde ise, bu enzim sayesinde, karaciğer kana glikoz verebilmektedir.

Anaerob koşullarda, kas hücrelerinde oluşan laktik asit karaciğerde glikoza çevrilmekte (Cori Siklusu) ise de, bu devre anaerobik hâl dışında etkisiz, ve

yetersiz olduğu için, hepatektomize organizmadaki hipoglisemi önleyememektedir (7).

Tablo 2.: Hepatektomi Çalışmaları (5)

W Kausch	O Minkowski	M Kaufmann
JJR MacLeod	RG Pearce	SW Patterson
FC Mann	J Markowitz	S Soskin
WM Yater		WH Burrows

1. Hepatektomize hayvanda progressiv ve ölümle sonuçlanan hipoglisemi gelişmektedir.
2. Ağır hipoglisemi döneminde bile kas dokuları glikojen ile doludur.
3. Epinefrin, eter anestezi, HÖL ekstreleri, asfiksi gibi normalde hiperglisemi yapan faktörler, hepatektomize hayvandaki hipoglisemi önleyemez.
4. Hepatositte glikoz-6-fosfataz enzimi vardır; bu enzim kas dokusunda mevcut değildir.

Bir buçuk asır önce **Claude Bernard**'ın, kan şekerini karaciğerin düzenlediği hipotezi, keşfi ile büyük heyecan uyandıran insülinin araştırmacıyı büyüleyen sonuçlarının gölgesinde unutulup gitmiştir. Gerçi, daha 1920'lerin başlarında, Pollak, kan şekerinin düzenlenmesinde bizatihi glikozun, dolayısı ile karaciğerin, rol aldığını, ilginç bir sezi gücü ile, ortaya atmışsa (8) da, **Pollak**'ın bu açıklamasını Cori'nin insülin salgısı şeklinde yanlış tercüme ederek, problemin çözümünü geciktirdiğini **Soskin** (5)'den öğreniyoruz.

Mann'ın deneysel hepatektomide açtığı çığır, Chicago Üniversitesinin son derece zeki ve kapsamlı düşünebilen iki araştırmacısı, Soskin ve Levine'e, karaciğerin glikoregülasyondaki rolünü kanıtlama fırsatını vermiş, biraz sonra açıklayacağımız birbirinden ilginç deneyleriyle, **Claude Bernard**'ın unutulmuş ve uzun yıllar da karanlıkta kalmış görüşlerini, aydınlatma yolunu açmıştır.

Normalde ve Şekerli Diyabette Glikoz Tolerans Testinin Analizi Minkowski'ye karşı Claude Bernard

Sağlıklı bir kişiye veya bir deney hayvanına ağız yolu ile glikoz eriyiği verilecek olursa, kan şekerinin evvela belirli bir seviyeye kadar yükseldiği, daha sonra tedricen alçalarak başlangıç düzeyinin de altına indiği, bir süre küçük artış ve azalışlar göstermekle birlikte daima başlangıçtaki düzeylerinde seyrettiği gözlenir. Normal bir glikoz tolerans testinin kriterleri (özellikleri), kısaca, şunlardır: Açlık kan şekeri normal olacak, glikoz yüklemesinin ekseriya ilk saatinde en yüksek değerine varacak ve bu değer, gerçek glikoz tayin yöntemi kullanılmış ise, % 160 mg'ı aşamayacak, 2 veya 3'üncü saatlerde açlık değerinin altına inecektir. Bu düşüşe, nadiren klinik belirti verdiği için, "kimyasal hipoglisemi" adı verilmektedir. Buna karşılık, diyabetli bir hastaya aynı yolla ve aynı miktarda glikoz verildiğinde, kan şekerinin sürekli olarak yükseldiği ve uzun süre yüksek devam ettiği gözlenmektedir.

1930'lu yılların ortalarına gelinceye kadar, sağlıklı bir organizmada glikoz tolerans testi ile saptanan bu özellikler, insülin keşfinin heyecanı içinde, endokrin pankreastan salgılanan insülinin, periferik hücrelerde glikozun ütilizasyonunu sağlaması şeklinde açıklanmaktaydı. Pankreası çıkarılmış deney hayvanında veya diyabetik hastada gözlenen karakteristik, yani sürekli yükselen glikoz eğrisi ise, pankreatik cevabın yokluğuna ve glikozun beklendiği hızda kullanılmamasına atfedilmekteydi.

İlk bakışta çok makul görünen bu açıklamalar, **Claude Bernard**'ın 150 yıl önce ortaya attığı görüş nazarı dikkate alınmaksızın yapılmış olduğu için, **Soskin** ve çalışma arkadaşları tarafından pankreası veya karaciğeri çıkarılmış deney hayvanlarında yeniden gözden geçirilmiş ve eski görüşün gerçek olmadığı görülmüştür.

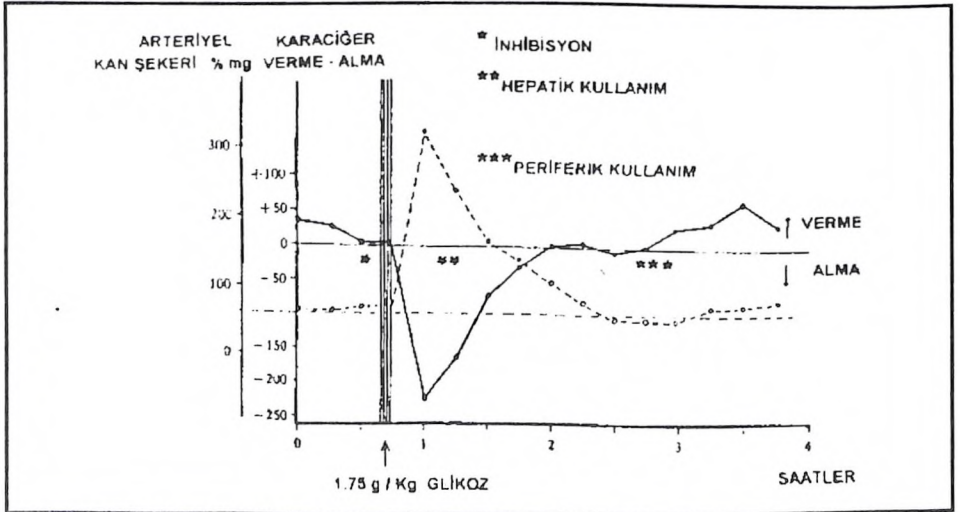
1. Pankreası Çıkarılmış Köpeklerde Glikoz Tolerans Testi: **Soskin** ve arkadaşları (9), pankreası tamamen çıkarılarak diyabetik hale getirilmiş deney hayvanını sürekli insülin infüzyonu sayesinde normoglisemik tutmayı başarmışlardır. Normoglisemi sağlayacak insülin dozu tespit edildikten sonra, insülin sürekli olarak bu dozda verilmiştir. Şu halde, bu deney hayvanında kendi pankreası yerine sabit miktarda sürekli insülin sağlayan "yapay bir pankreas" vardır ve ihtiyaç belirdiğinde yani fazla glikoz verildiğinde insülin dozunun artırılma imkanı ortadan kaldırılmıştır. Böyle bir deney hayvanına glikoz tolerans testi uygulandığında, diyabetik bir eğri beklerken

normal bir sonuç alınmıştır. "Fazla glikoza ilave insülin gerekir" görüşü gerçek olsaydı, sabit insülin sağlayan, yapay pankreaslı hayvanda "diyabetik eğri" gözlenmesi gerekirdi. Halbuki, sonuç böyle olmamış; sabit dozda sürekli insülin verilen pankreatektomize köpek glikoz yüklemesine "normal cevap" vermiştir.

2. Karaciğeri Çıkarılmış Köpeklerde Glikoz Tolerans Testi: Bu defa aynı araştırmacılar (9), pankreası sağlam bir köpeğin karaciğerini bütünü ile çıkarılmışlar ve karaciğerin sağlamak zorunda olduğu glikozu ise sürekli perfüzyon halinde vermişlerdir. Böylece, pankreası sağlam ve normoglisemik bir deney modeli oluşturulmuştur. Bu modele "yapay karaciğerli köpek" de diyebiliriz. **Soskin** ve arkadaşları, bu hayvan modeline glikoza tolerans testini uygulamışlar, pankreası sağlıklı olduğu için normal glikoz toleransı beklenirken, bu deney grubunda diyabetik bir sonuç almışlardır.

Bu iki ilginç deney, fazladan verilen glikoz yükünün ütilizasyonunda (kullanımında veya dağılımında) pankreasın değil, karaciğerin gerekli olduğunu açık bir tarzda göstermektedir.

Bu sonuç üzerine, aynı araştırmacılar, normal bir karaciğerin glikoz yüklemesine cevabını, in vivo, dinamik olarak incelemişlerdir (10); bu amaçla, karaciğerin kan akımı ve arter (vena porta) ve vena hepatica glisemi değerleri ölçülmüş, intravenöz yolla gerçekleştirilen glikoz tolerans testi sırasında, karaciğere zaman biriminde giren ve karaciğerden çıkan gerçek glikoz miktarı, (miligram/dakika) olarak, hesaplanmıştır (**Şekil 3**).

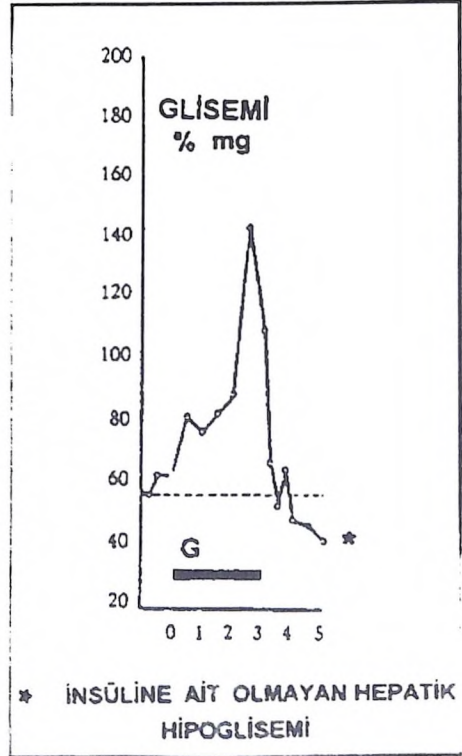


Şekil 3.

Sonuçlar şöyle özetlenebilir: Glikoz verilmeden önce, yani açlık periyodunda karaciğer kana sürekli glikoz vermektedir. Glikozun vena içine verilmesi ile birlikte karaciğer glikoz vermeyi durdurmakta (hepatik inhibisyon) ve bu inhibisyon yaklaşık bir saat sürmektedir. Bundan sonra, karaciğerin kendine portal yolla gelen glikozu tutmaya başladığı (hepatik kullanım) ve hepatosite giremeyip karaciğerden transit geçen, glikoz fazlasının ise kan şekerini yükselttiği görülmektedir. Bu glikoz, periferik dokular tarafından kullanılmaktadır (periferik kullanım). Bu dönemde de karaciğerin kana glikoz verme fonksiyonunu baskılamaya devam ettiği gözlenmektedir; bir yandan hepatik inhibisyonla birlikte karaciğerin glikozu tutmaya devam etmesi, diğer yandan hepatositi transit geçen glikozun periferik dokularda kullanımı, sistemik glikoz düzeyinin hızla düşerek başlangıç değerinin de altına inmesine, yani bir kimyasal hipoglisemi'ye sebep olmaktadır.

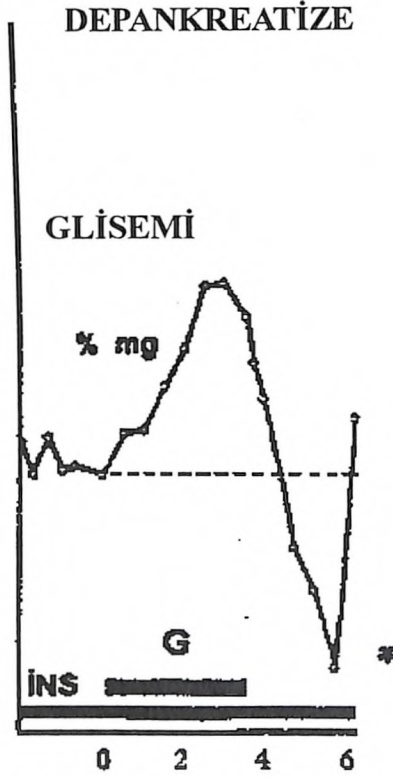
Aslında, **Soskin** ve **Allweiss**, yukarıda özetlenen deneysel dinamik araştırmadan 4 yıl önce, 1934'de glikoz ile sağlanan hepatik inhibisyonun hipoglisemiye sebep olduğunu, bir seri ilginç deneylerle de kanıtlamaya çalışmışlardır (11). Evvela, normal sağlıklı bir köpekte, sürekli glikoz infüzyonu ile hiperglisemi oluşturduktan sonra, glikoz infüzyonunu ani olarak keşmişler ve bunu izleyen 1,5 - 2 saat sonunda % 40 mg'a kadar düşen bir hipoglisemi gözlemişlerdir (Şekil 4a). Benzer deney, pankreası tamamen çıkarılmış ve sürekli insülin infüzyonları ile normoglisemik düzeyde tutulmuş olduğu, bir başka ifade ile, sabit hızda insülin salgılayan yapay pankreaslı bir köpekte tekrarlanmıştır. Böyle bir deney hayvanına yapılan glikoz infüzyonu kesilir kesilmez, tıpkı sağlıklı deney hayvanında gözleneneye benzer, ağır bir hipogliseminin geliştiği görülmüştür (Şekil 4b).

Bundan başka, **Soskin**, **Levine** ve **Taubenhaus** (12), izole karaciğer



Şekil 4a.

ezmesinin (brei) serbestleştirdiği glikozun, ortama eklenen glikoz miktarı arttıkça, azaldığını göstermişlerdir (Şekil 5).

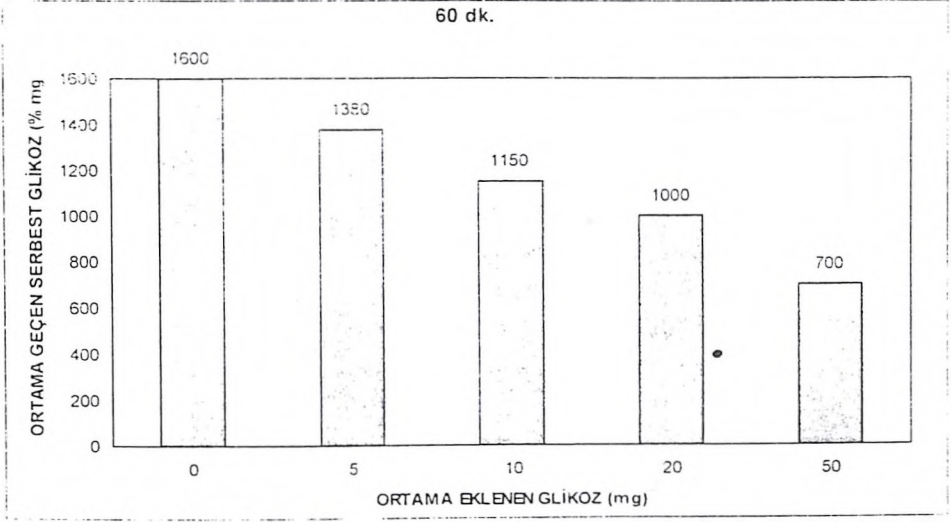


* İNSÜLİNE AİT OLMAYAN HEPATİK
HİPOGLİSEMİ

SOSKİN S, ALL WEISS MD: Am J Physiol 110: 4, 1934

Şekil 4b.

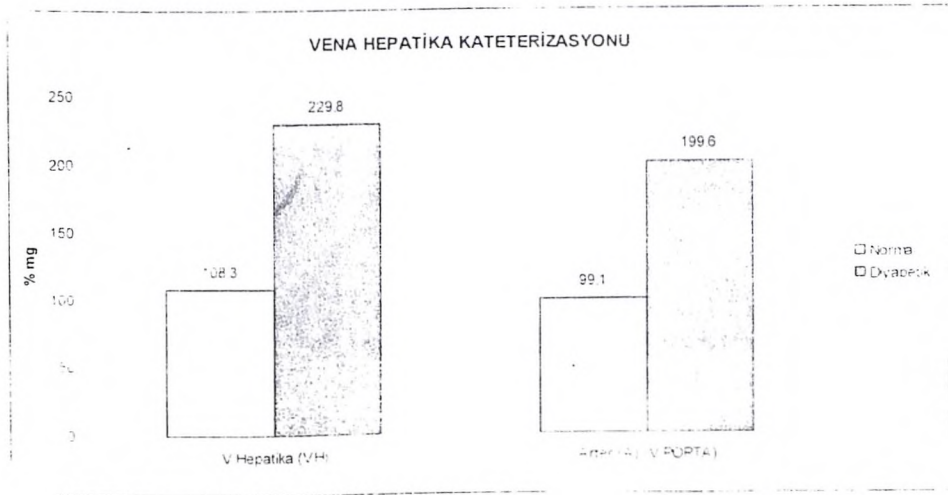
Daha sonraki yıllarda, **Bondy** ve arkadaşları, vena hepatica kateterizasyonu yöntemini uygulayarak, sağlıklı kişilerde (13) ve diyabetik hastalarda (14) Soskin ve çalışma grubununkine benzer sonuçlar aldıklarını bildirdiler.



Soskin S ve ark. Proc Soc Exp Biol Med 42:689, 1939

Şekil 5.

Büyükdevrim (15), diyabetik hastalarda, hesaplanan vena hepatica-arter glikoz farkının, sistemik hiperglisemiye rağmen sağlıklı bireylerinkinin dört katına yükseldiğini (Şekil 6 a ve b), göstermiştir. Bu tespit, diyabetik karaciğerin hiperglisemi ile inhibe edilemediğini göstermektedir. Aynı araştırmacı (16), tavşanda glukagon ile sağlanan glikojenolizin, hepatik glikoz-6-fosfataz aktivitesini yaklaşık iki katına kadar artırdığını ortaya koymuştur (Şekil 7).

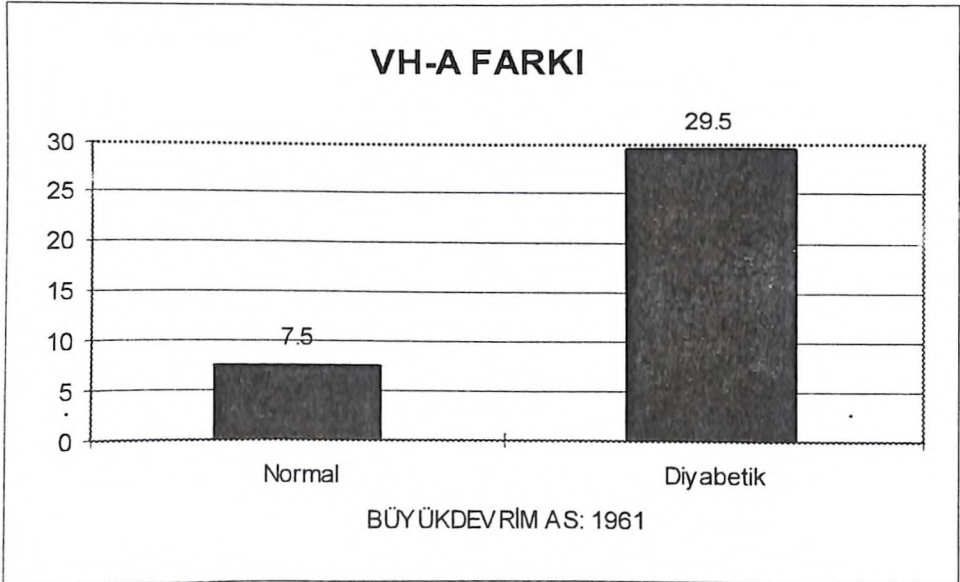


BÜYÜKDEVİRİM AN 196

Şekil 6a.



Şekil 6b.



Şekil 7.

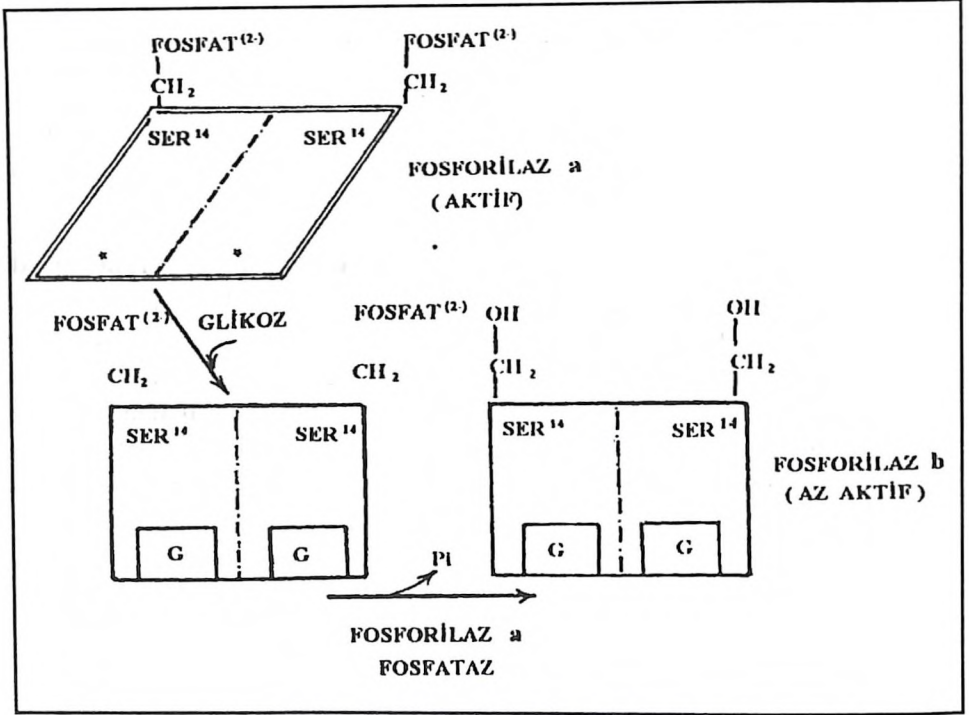
Büyükdevrim (15), ayrıca, hepatik glikoz hareketleri üzerinde insülin ve glükagonun antagonistik etkilerini ortaya koymuş bulunmaktadır.

Daha sonraki çalışmalar, sağlıklı bireylerde portal ven glikoz düzeylerindeki artışların hepatik glikoz salınmasını azalttığı bulgusunu desteklemiştir (17-19).

Karaciğerin sistemik dolaşıma glikoz verme eşiği, kan şekeri ile birlikte, hormonal kontrol altında gibi görünüyor; eşik seviyesi, bir tarafta insülin, diğer tarafta kontrinsüler hormonlar adını verdiğimiz bir grup hormon tarafından tayin edilmektedir. Kontrinsüler sistemi, hipofiz ön lobu, adrenal korteksi, endokrin pankreasın A hücreleri ve tiroid bezi tarafından salgılanan hormonlar (büyüme hormonu, kortizol, glükagon, triiodotironin ve tiroksin) oluşturmaktadır. İnsülin ve karşıtı hormonların etkilerinin bileşkesi, karaciğerin glikoz verme-kesme eşiğini belirlemektedir (5). Bir diğer anlatımla, glikozla sağlanan hepatik inhibisyon, hormonal bileşkenin belirlediği eşik seviyesinde etkilidir (19).

Portal Gliseminin Hepatik Glikoz Üretimine Etkisinde Enzimatik Mekanizma

Kan şekerinin, gerçek anlamda portal glikoz düzeyinin hepatik glikoz üretimini hangi mekanizma aracılığı ile düzenlediği, son yıllarda moleküler enzimoloji alanında sağlanan yeni bilgilerle çözümlenmiş bulunuyor. Karaciğer glikojenini parçalayarak kana glikoz verilmesinin ilk adımını teşkil eden kilit enzim, fosforilaz, her iki idantik ünitesinde bulunan serin molekülleri fosforile edildiğinde aktif hale geçer (fosforilaz a). Hepatosit içindeki glikoz konsantrasyonu artınca, glikoz, fosforilaz a enzimi'nin regülatuvar bölgelerine bağlanarak, molekülü, bu enzim için spesifik fosfat grubu çözücüsü olan fosforilaz a fosfataz'a duyarlı hale getirir. Bu enzim de, aktif fosforilaz a moleküllerindeki fosfat gruplarını ayırarak, enzimi inaktif şekil olan fosforilaz b'ye çevirir. Bu dönüşüm, glikojenin parçalanmasını durdurarak karaciğerin şeker verme fonksiyonunu inhibe eder (20,21) (**Şekil 8**).



Şekil 8.

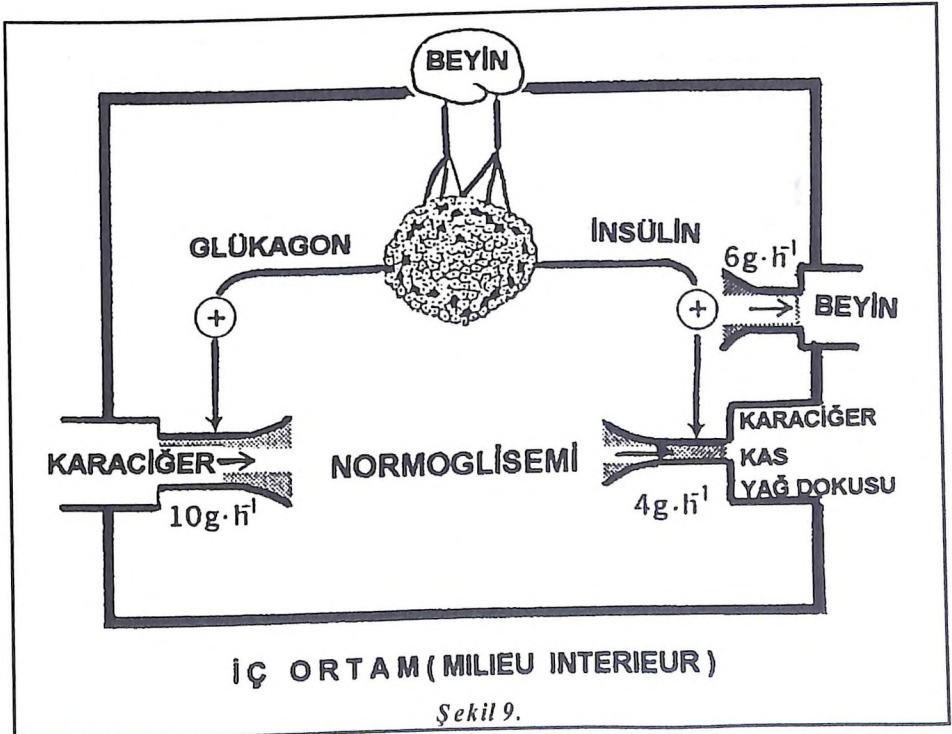
Sağlıklı Bireylerin Farklı Metabolik Durumlarında Glikoregülasyon Açısından Yapılan Dinamik Araştırmaların Sonuçları

Glikoz üretimi ve kullanımı konusunda yapılan çok kapsamlı metabolik dinamik araştırmalar sonunda şu gerçek ortaya çıkmış görünüyor:

1. Sağlıklı bireylerde, bazal (postabsorptif) şartlarda, karaciğerin ürettiği glikoz ile beynin ve "insüline duyarlı dokuların" kullandığı glikoz birbirine eşittir; bu yüzden, bu dönem boyunca kan şekeri düzeyi daima normoglisemik kalır (Şekil 9). Hesaplamalar, normal karaciğerin saatte 10 gram glikoz ürettiğini, bunun 6 gramının beyin ve 4 gramının ise karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı yerlerde kullanıldığını göstermektedir (6).

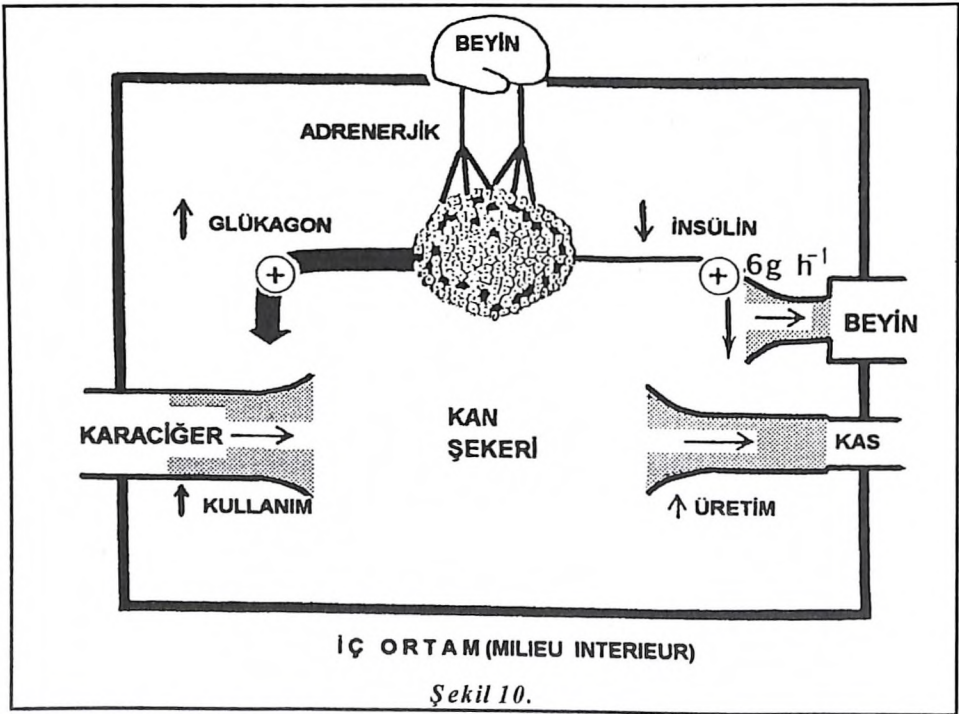
2. Açlıkta kan şekerinin düzenlenmesi, karbonhidrat metabolizmasının ilginç konularından biri, belki de en önemli olanıdır. Süre açısından açlık üç

devre arzeder: (a) Postabsorptif dönem, emilim sonrası 6-12 saat, (b) Kısa süreli açlık, 12-72 saat ve (c) Uzamış açlık ise, 2 hafta veya daha uzun süreli yiyeceğin yenmemesidir. Potabsorptif dönem karaciğer glikojeninin mobilizasyonu ile karşılanır. Kısa süreli açlıkta evvela glikojenoliz hızlanarak karaciğer glikojeninin tümünü mobilize eder; glikojenin miktarı sınırlı olduğu için, 12 saatte tükenir ve arkasından glikoneogenez devreye girer (22-25). Bu suretle sağlanan glikoz sadece hayati organlar tarafından kullanılır. Glikoneogenezin aşırı artış gösterdiği uzamış açlık döneminde, doku proteinlerini korumak için, hiperglükagonemi beyin yağ asitlerini ve keton cisimlerini kullanmasını sağlar. Bu denemde, bir yandan plazmada artmış bulunan serbest yağ asitleri, glikozun periferik dokular tarafından kullanılmasını engellerken (Randle'in glikoz-yağ asidi devresi) (26), keton cisimleri, merkezi sinir sistemi dahil, pek çok doku tarafından "yakıt" olarak kullanılmaktadır. Glükagon artışı ile paralel bir şekilde, üçüncü faz olarak da bilinen bazal insülin salgısı azalmaktadır. Bu azalma, adacık beta hücrelerinin glokza cevabının tembelleşmesi sonucudur ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, postabsorptif dönemde cAMP düzeyinin alçaldığını (27), uzamış açlık döneminde ise glikokinaz aktivitesinin azaldığını (28) göstermektedir.



Şekil 9.

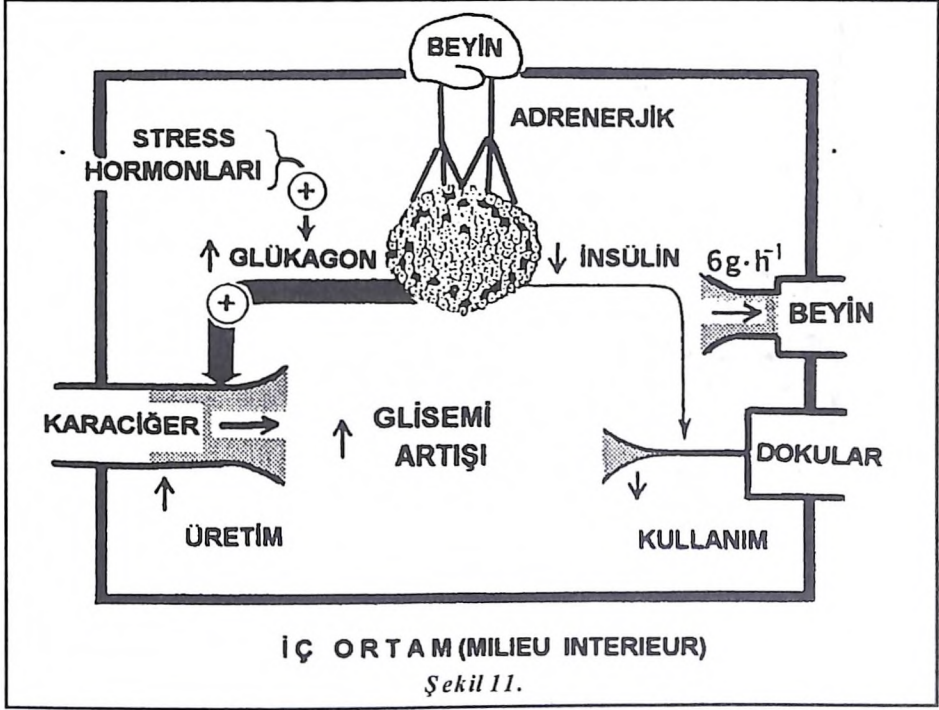
3. Acil durumlarda kasların glikoz kullanımı artmakta ve bu artış hepatic glikoz debitsinin artışı ile dengelenmektedir (Şekil 10). Bu, endokrin pankreasın adrenerjik baskı altına girmesiyle sağlanır. Adrenerjik baskı, adacık alfa hücrelerinden aşırı glukagon salgılatırken beta hücrelerinin insülin sekresyonunu inhibe eder. Böylece, beyin ve çalışan kaslar dışındaki dokulara glikoz girişi ileri derecede azalır ve kasların aşırı glikoz kullanmasına rağmen normoglisemi ve serebral kullanım korunmuş olur (6).



Şekil 10.

4. Ağır bir hasarın yarattığı hipovolemik şokta glikoregülasyon, yine karaciğerin aşırı üretimi ile önlenebilir (Şekil 11). Şöyle ki: Hipovolemik şok sonucu serebral kan akımı azalmıştır; bireyin hayatta kalma şansı, iyi perfüze edilemeyen beyin dokusuna arteriyel yolla bol miktarda glikozun ulaştırılmasına bağlıdır. Nitekim, yarıya inmiş beyin kan akımı, iki katına yükselmiş arteriyel glikoz sayesinde iyi tolere edilmektedir (23). Bunun gerçekleşebilmesi için, beyin adacık sistemini tümü ile kontrolü altına alır; adrenerjik uyarı gerçekleşerek, glukagon salgısı artarken insülin salgısı azalır. Bu hallerde "stress hormonları" adını verdiğimiz büyüme hormonu, beta-endorfin ve

kortizol de glükagon salgısının artışına destek olmaktadır (24). Ayrıca, kortizolün glükagonun hepatik etkisini arttırdığı gösterilmiştir (6).

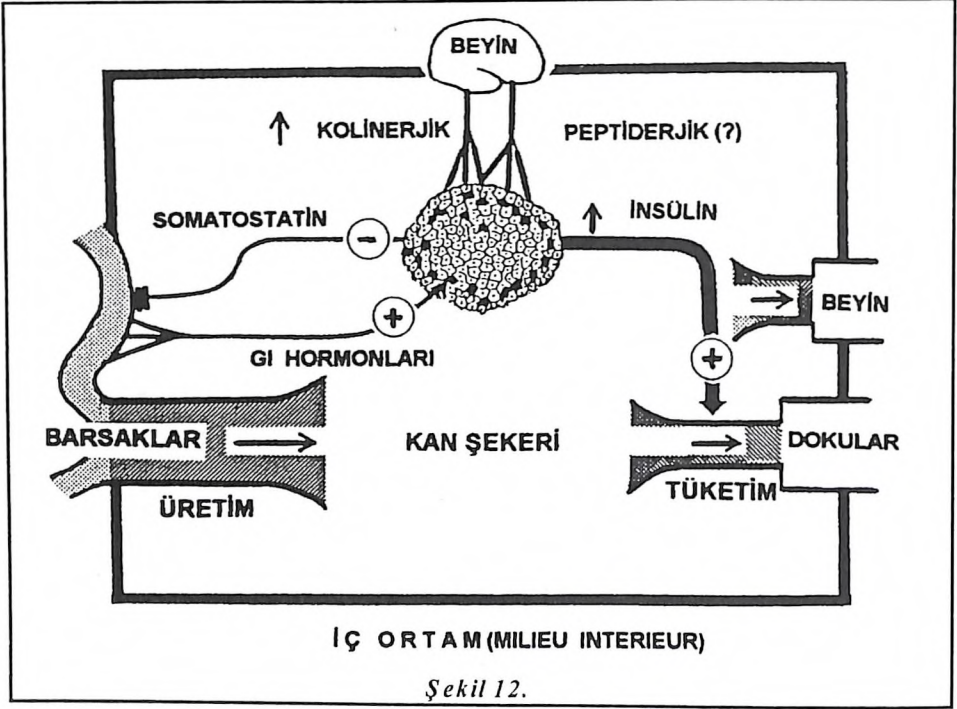


Şekil 11.

5. Yemekler sırasındaki glikoregülasyona gelince (Şekil 12), besin öğelerinin emilimine, Vagus sinirinin (sefalik faz refleks insülin salgılanması) ve gastrointestinal hormonların (enterik faz insülin salgılanması) sağladığı optimal insülin salgısı öncülük eder. Sefalik erken faz insülin salgısı, insüline duyarlı dokuların glikozu kullanmasını sağlar (29). Ayrıca, besinlerin emilimi sırasında gerçekleşen somatostatin salgısı, nütrient emilimini ve kullanımını dengeleyerek, bunların plazmada tehlike yaratacak birikimlerini önler (6).

Endokrin Pankreasın Hepatik Glikoregülasyon Fonksiyonuna Entegrasyonu

Karaciğerin glikoz homeostazındaki merkezi rolü incelenirken, endokrin pankreas hormonlarının hepatosit üzerindeki etkileri unutulmamalıdır. Karaciğerin üç ana metabolik işlevi, glikojenoliz, glikoneogenez ve ketogenez,

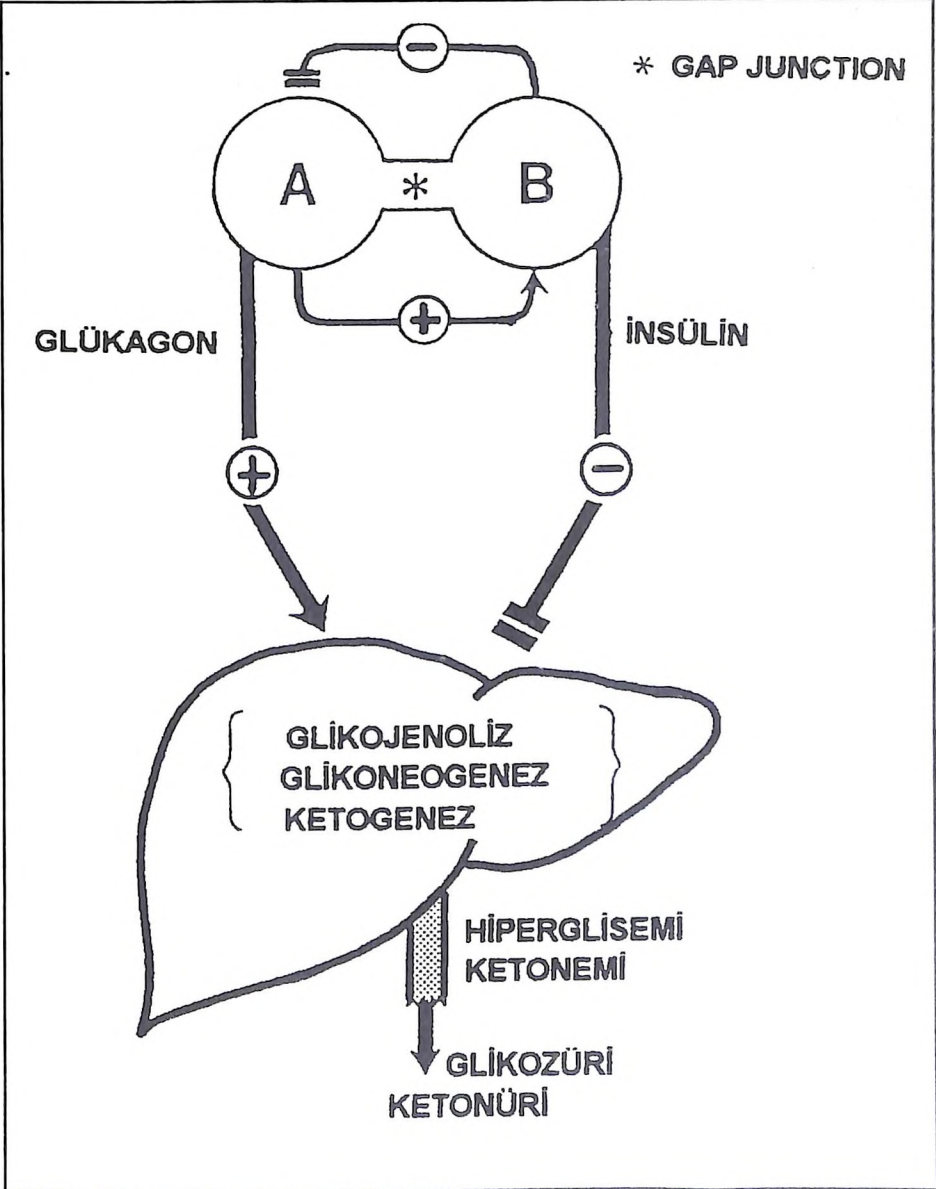


glükagon tarafından stimüle edilmekte; hiperglisemi ve ketonemi meydana gelmektedir (Şekil 13). İnsülin ise bu fonksiyonu inhibe etmektedir. Sağlam bir adacık sisteminde glükagon, beta hücrelerini uyararak salgılattığı insülin ile, kendi sekresyonunu baskılatarak, glükagon düzeyinin azalmasına sebep olurken, insülin de karaciğerde glikojenoliz, glikoneogenez ve ketogenezi frenlemektedir. Böylece, endokrin pankreasın iki hormonu, eş zamanlı cevapları ile birbirlerini, karşılıklı olarak, dengelerler ve organizmayı tehlikeli metabolit birikiminden (ketoasidoz ve ketoz) korurlar.

Yakıt Metabolizması Açısından Glikoz Homeostazına Felsefi Bir Yaklaşım

Glikoz homeostazını incelemek için insanda yakıt biyolojisinin substrat, hormon, enzim ve nörotransmitterlerden oluşan bu çok karmaşık ve karanlık dehlizlerinde gerçeğin aydınlığını ararken, hepsi belirli amaca yönelmiş gibi görünen birden fazla mekanizmanın varlığını, hayretle, görüyoruz. Sanki, bu

mekanizmalardan birinin arızalanması diğerinin devreye girerek homeostazın süreklilik kazanmasını sağlamaktadır. Bu, biyolojik süreçlere daima bir yararlılık açısından bakan felsefi kuralı da galiba haklı çıkarmaktadır. Kan şekeri seviyesinin düzenlenmesi için de bu kural geçerli gibi görünüyor.



Şekil 13.

Eldeki bilgilere ve gözlemlere göre, bu mekanizmalar, muhtemelen, şöyle işlemektedir:

1. Glikoz, evvelâ, ilkel bir mekanizma ile, karaciğerin glikoz üretimini düzenlemektedir; herhangi bir endokrin müdahale olmaksızın, şeker üretimi hepatosit içindeki glikoz yoğunluğu ile kontrol edilmektedir. Yemekler sırasında portal vena ile karaciğer hücresine giren glikoz, önce, fosforilaz enziminin aktivitesinin azalmasını sağlayacak olan allosterik mekanizmayı faaliyete geçirerek glikojenolizi frenler, yani hepatositin glikoz üretimini keser (hepatik inhibisyon). Daha sonra karaciğer hücresi glikozu ütilize etmeye başlar; bunu, muhtemelen hormonların da devreye girmesiyle, bir yandan glikojen sentetazın aktivitesini artırıp glikojen depolayarak, diğer yandan glikoliz aracılığı ile enerji oluşturarak gerçekleştirir.

2. İkinci mekanizma, karaciğerin glikoz verme eşiğini belirleyen hormonlar tarafından işletilir; insülin bu eşik seviyesini aşağıya indirir, başta HÖL hormonları, glukagon, kortizol olmak üzere, pek çok kontregülatuar hormonlar, seviyeyi yukarı çeker (Endokrin düzenleme).

3. Daha gelişmiş canlılarda, ilk iki mekanizmaya ilâve olarak, adrenal medullası ve merkezi sinir sistemi aracılığı ile işleyen âcil bir mekanizma geliştirilmiştir. Daha önce açıklandığı gibi, bu sonuncu mekanizma, normal koşullarda değil, ancak ağır hipoglisemide veya yaşamı tehdit eden stress hallerinde devreye girmektedir (Âcil düzenleme).

Glikoz homeostazı açısından, intrinsek hepatik düzenleme, endokrin sistem ve acil nörohormonal mekanizmalar arasında, hiç olmazsa, filojenetik bir ilişki düşünmek hatalı sayılmalıdır. Şöyle ki: İlkel düzenleme, karaciğer hücresinin biyokimyasal - enzimatik ayar fonksiyonunda saklı bulunmaktadır. Endokrin düzenleme, gelişmiş bir organizmayı dış ortama karşı bağımsız kılabilen daha duyarlı bir denge sağlar. Âcil düzenleme ise, çok gelişmiş canlıların merkezi sinir sistemi gibi, kendisi için hayatî ve tamamen spesiyalize olmuş (özümlenmiş) dokularını hipoglisemiden koruma yolu olabilir.

Epilog

Claude Bernard ile başlayan bu serüven burada noktalanmıyor. Şimdi, karaciğerde ve periferik dokularda besin öğelerinin, hormonların, nöral aracılardan ve enzim makinasının karşılıklı etkileşimini düzenleyen genetik

yapının çözümünde yepyeni bir aşamaya gelinmiş bulunuluyor.

Gerçekten, moleküler genetik alanında elde edilen gelişmeler baş döndürücü niteliktedir. "Bilgi çağı" ile sağlanmış bulunan bu dönemde, öyle görünüyor ki, genetik şifrenin çözümü sadece biyolojik olayların sebep-sonuç ilişkilerini aydınlatmakla kalmayacak, fakat ayrıca kalıtsal hataların giderilmesini de sağlayacaktır (**Tablo 3**).

Gerçekten, moleküler genetik alanında, gerek gen haritalama, gerek hasta geni tanıma yönünde, baş döndürücü gelişmeler sağlanmış bulunuyor. Öyle gösteriyor ki, bu gelişmeler, genetik şifrenin çözümü ile sadece biyolojik olayların sebep-sonuç ilişkilerini aydınlatmakla kalmayacak, fakat yakın bir gelecekte, kalıtsal hataları da giderecektir.

Tablo 3: Glikoz Homeostazında Rol Alan Bazı Hormon, Enzim, Aracı ve Taşıyıcı Proteinleri Temsil Eden Genler (30)

Temsil Ettiği Protein	Kromozomdaki Yeri	Temsil Ettiği Protein	Kromozomdaki Yeri
Hekzokinaz	10 p 11.2	Glikojen Fosforilaz	
Glikokinaz	7 p 15.13(*)	Kas Forması	11 q 13
Fosfofrüktokinaz		Karaciğer forması	14
Karaciğer forması	21 p 22.3	Adenozin Deaminaz	20 q(*)
Kas forması	1 cen-q 32	Glikojen Sentaz	19 p
Pirüvat kinaz		İnsülin	11 p 13
Karaciğer forması	1 q 21	İnsülin reseptörü	19 p
Fosfoglikomütaz-1	1 p 31	Glükagon	2q
Glikoz Taşıyıcı-1	1 p	Tirozin Kinaz	2q
Glikoz Taşıyıcı-2	3 q		
Glikoz Taşıyıcı-4	17p	Glikojen Sentaz	19 p(*)
İnsülin Reseptör Substratı		Mitokondrial DNA(*)	
(Tirozin Kinaz)	2q		

(*) Hastalığa aday gen olduğu tespit edilenler

Bu makalede, karbonhidrat metabolizmasının fizyolojik ayar mekanizmasında karaciğerin rolünü özetlemeye çalıştım. Bu metabolizmanın patolojik tablosunu teşkil eden şekerli diyabette, başta karaciğer olmak üzere, endokrin pankreas, kas ve yağ dokusundaki fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler, bir başka derlemede ele alınacaktır.

SUMMARY

ROLE OF LİVER ON REGULATION OF BLOOD GLUCOSE

Büyükdevrim, s., Garibağaoğlu, M.

Glucose hemostasis is believed to be controlled by liver pancreas, muscle and adipose tissue. The role of liver among these organs is very spesific, central and it planys a key role in the gluose hemostasis.

In this article, the role of liver in monitoring the physiologic control of carbohydrate metabolism is reviewed.

KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA. The triumvirate: Beta cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM (Lilly Lecture, 1987). *Diabetes* 37:667, 1988.
2. Reaven GM. The Fourth Musketeer - From Alexander Dumas to Claude Bernard (26'ncı Claude Bernard Konferansı). 1 Ekim 1994; Avrupa Diyabet Birliği'nin 30'uncu Kongresi, 27 Eylül- 1 Ekim 1994, Düsseldorf, Almanya, 1994.
3. Bernard C. De l'origine du sucre dans l'économine animale. *Mem Soc de Biol* 1: 121, 1949.
4. Bernard C. Sur une nouvelle fonction du foie chez l'homme et chez les animaux *Compt Rend Acad Sci* 31: 371, 1850.
5. Soskin S. Levine R. *Carbohydrate Metabolism. Correlation of Physiological, Biochemical and Clinical Aspects*, Gözden geçirilmiş 2'nci baskı, The University of Chicago Press, Chicago, Illinois, 1952.

6. Unger RH. The milieu and islets of Langerhans. *Diabetologia* 20: 1, 1981.
7. Mann FC Physiology of liver: technique and general effect of removal. *Am J Med Sci* 161: 37, 1921.
8. Pollak L. Regulierung des Zuckergehaltes im Blute. *Med Klin* 17: 925, 1921.
9. Soskin S. Allweiss MD. Cohn DJ. Influence of pancreas and liver upon dextrose tolerance curve. *Am J Physiol* 109: 155, 1934.
10. Soskin S. Essex HE. Herrick JF, ve ark. Mechanism of regulation of blood sugar by the liver. *Am J Physiol* 124: 558, 1938.
11. Soskin S. Allweiss MD. Hypoglycemic phase of dextrose tolerance curve. *Am J Physiol* 110:4, 1934.
12. Soskin S. Levine R. Taubenhau M. Effect of added glucose on the rate of appearance of free sugar in liver brei. *Proc Soc Exper Biol Med* 42:689, 1939.
13. Bondy PK. James DF. Farrar BW. Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism, I. Normal subjects. *J Clin Invest* 28: 238, 1949.
14. Bondy PK. Bloom WL. Whitner VS. ve ark. Studies of the role of the liver in human Carbohydrate metabolism, II. Patients with diabetic ketosis before and after insulin. *J Clin Invest* 28: 1126, 1949.
15. Büyükdevrim AS. Glükagon'un glüköz-6-fosfataz enzim aktivitesine tesiri ile şekerli diyabet patogenezindeki yeri glükagon ve insülin'in hepatik ve periferik glikoregülasyon ve karaciğer glüköz debit'si üzerine tesirleri (Doçentlik Tezi), İstanbul, 1961.
16. Devrim S. Glükagon'un karaciğer glüköz-6-fosfataz enzim aktivitesine tesiri hakkında. *Türk Tıp Cem Mecm* 1, 1961.
17. Mortimore GE. Influence of insulin on the hepatic uptake and release of glucose and amino acids, "Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology. Volume 1. Endocrine Pancreas, Editörleri: DF Steiner, N Freinkel, Chapter 31. sayfalar: 495-504. *Am Physiol Soc, Washington, D.C., The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Maryland, 1972*" kitabında.
18. DeFronzo RA. Ferrannini E. Influence of plasma glucose and insulin concentration on plasma glucose clearance in man, *Diabetes* 31:683, 1982.
19. DeFronzo RA. Ferrannini E, Hendler R, ve ark: Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes* 32:35, 1983.
20. Hers HG. Hue L. Gluconeogenesis and related aspects of glycolysis. *Ann Rev Biochem* 52:617, 1983.

21. Lehninger AL, Helson DL, Cox MM. Liver glycogen phosphorylase is regulated by hormones and blood glucose, Glycolysis and the catabolism of hexoses, Principles of Biochemistry, 2'nci baskı, chapter 14, sayfalar: 431-432, Worth Publs., New York, 1993 kitabında.
22. Lindsey CA, Faloon GR, Unger RH. Plasma glucagon levels during rapid exsanguination with and without adrenergic blockade. *Diabetes* 24:313, 1975.
23. Tai TY, Pek S: Direct stimulation by growth hormone of glucagon and insulin release from isolated rat pancreas. *Endocrinology* 99:669, 1976.
24. Sherwin RS, Felig P. Hypoglycemia, *Endocrinology and Metabolism*, 2'nci baskı, Editörleri: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA. Chapter 20, McGraw-Hill Book Co., New York, 1179-1202 1987.
25. Frank E. Karbonhidrat Metabolizması Patolojisi, Çeviren: F Berker, Mazlum Kitabevi, İstanbul, 1949.
26. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, ve ark. The glucose fatty acid cycle and diabetes mellitus, *Aetiology of Diabetes Mellitus and Its Complications*, Editörleri: Cameron MP, M O'Connor, Little, Brown & Co., Boston, 1964
27. Henquin JC. Cell biology of insulin secretion, *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13'üncü baskı, Editörleri: Kahn CR, Weir GC, Chapter 4, sayfalar: 56-80, Lea & Febiger, Philadelphia, A Waverly Co., 1994.
28. Malaisse WJ, Şener A. Glucokinase is not the pancreatic B-cell glucoceptor. *Diabetologia* 28:520, 1985.
29. Berthoud WR, Bereiter DA, Trimble ER, ve ark. Cephalic phase, reflex insulin secretion. Neuroanatomical and physiological characterization. *Diabetologia* 20:393, 1981.
30. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man, 10'uncu baskı, John Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, 1992.