

# Diyabette Endotel Fonksiyon Bozuklukları

Doç. Dr. Serhan SAKARYA

Adnan Menderes Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hst. Ve Kl. Mik A.D.

## ENDOTEL

Doku ile madde alış-verişi

Vasküler tonüs

Lökositlerin trafiğı

Trombosit trafiğı

Koagulasyon

Anjiyogenezis

# Doku ile madde alışverişi

- Pasif geçirgenlik: Basınca bağlı olduğu için endotelin daha çok tipi önemlidir
  - Devamlı→birçok damar ve organ (özellikle MSS) → Düşük geçirgenlik
  - Pencereleli→ Endokrin organlar → yüksek geçirgenlik
  - Aralıklı→ Dalak ve Kemik iliği→ hücre geçirgenliği
- Aktif geçirgenlik: İnflamasyonda ortaya çıkan histamin, bradikinin ve lökositler ile etkileşim sonucu düzenlenir.

# Vasküler tonun düzenlenmesi

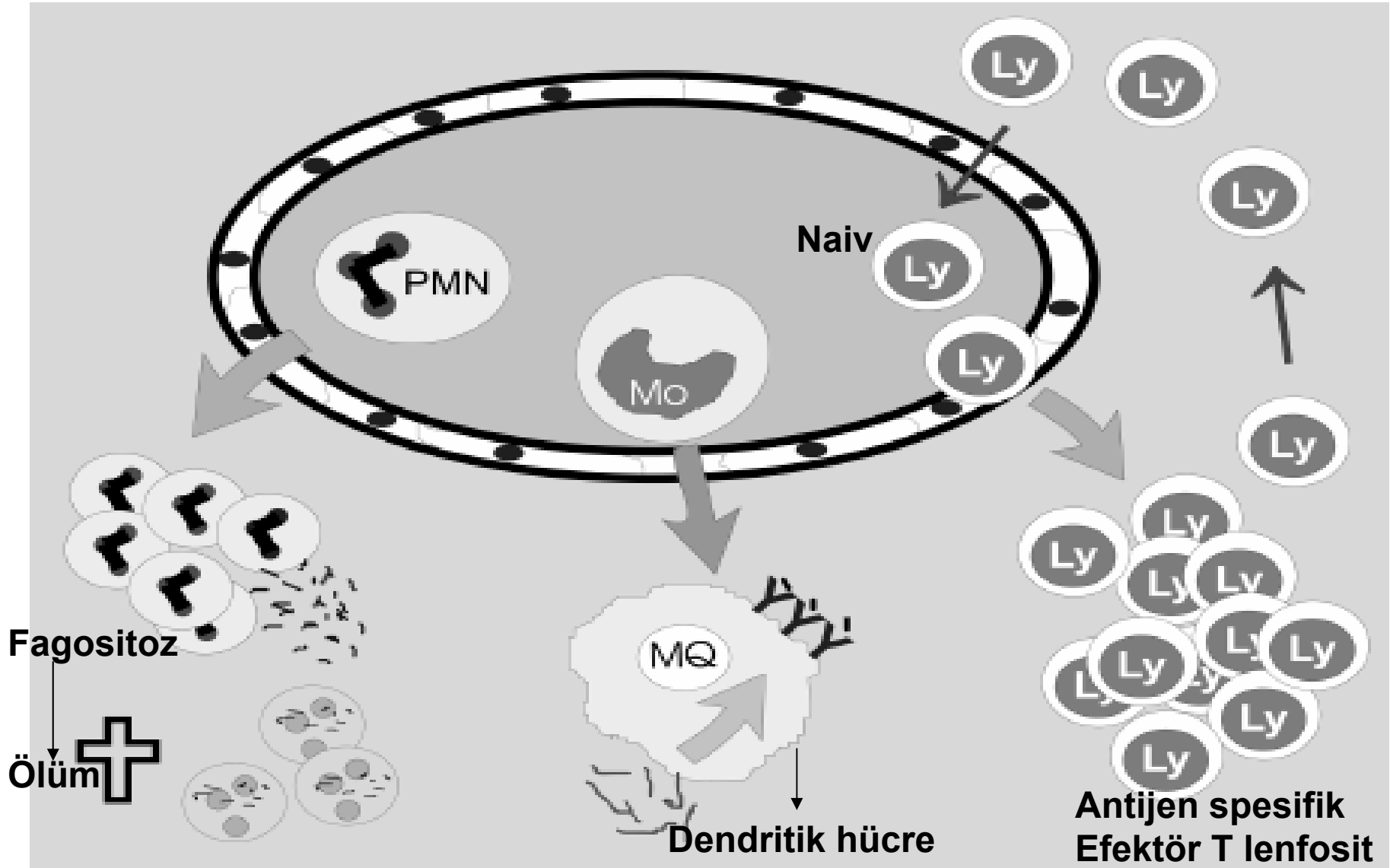
- Vazodilatasyon
  - Prostosiklin I 2
  - Nitrik oksit
  - Endotel derive hiperpolarize edici faktör,
  - C-tipi natriüretik faktör
- Vazokonstriksiyon
  - Endotelin-1
  - Anjiotensin II
  - Tromboksan A2
  - Reaktif oksijen türleri (direkt veya NO sentezini bozarak vazokonstriksiyona neden olurlar)

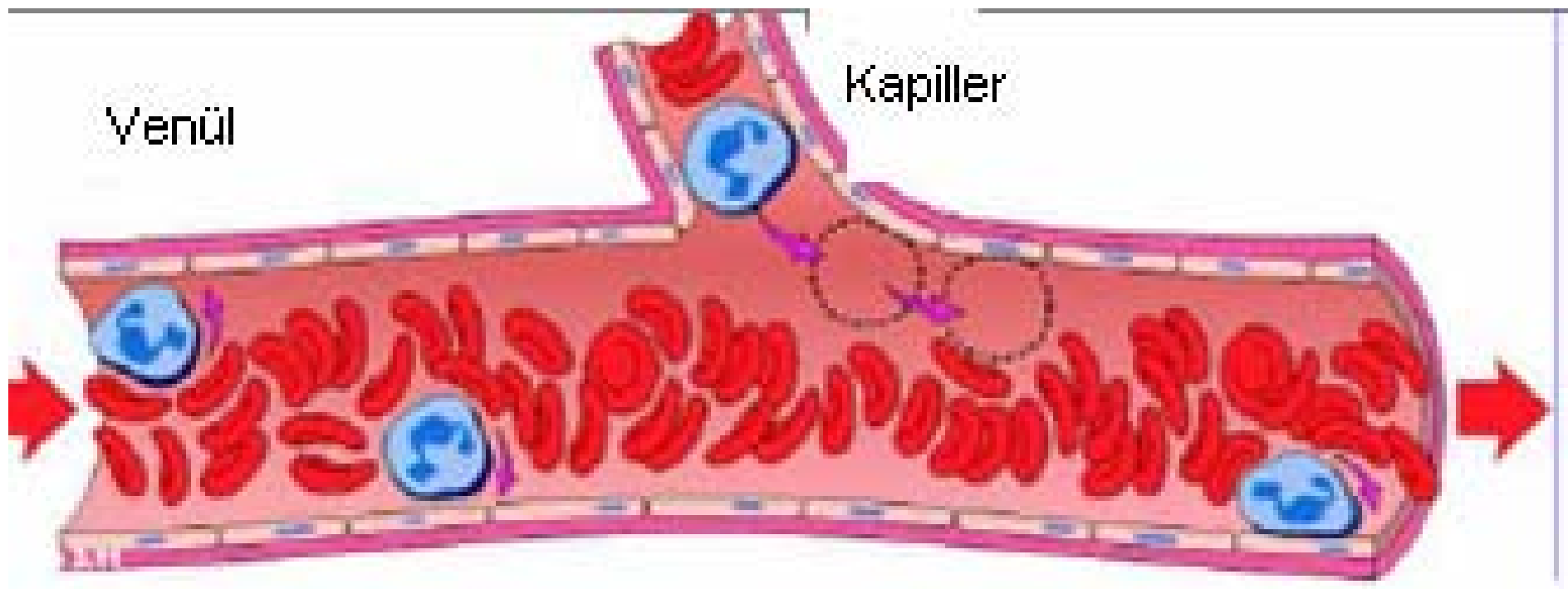
Vasküler tonüs bu medyatörler aracılığı ile bir denge halinde devam etmektedir.

# Lökosit trafiđi

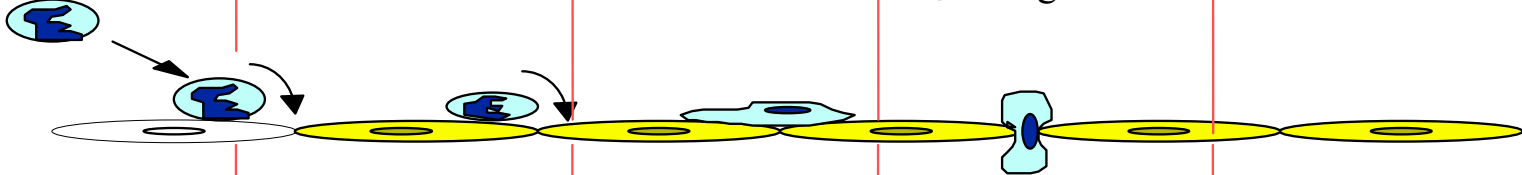
- Endotel, İmmün sistemin efektör hücreleri olan Granulosit, Monosit ve Lenfositlerin etkin bölgeye ulaşmasında düzenleyici role sahiptir.

# Lökosit göçü





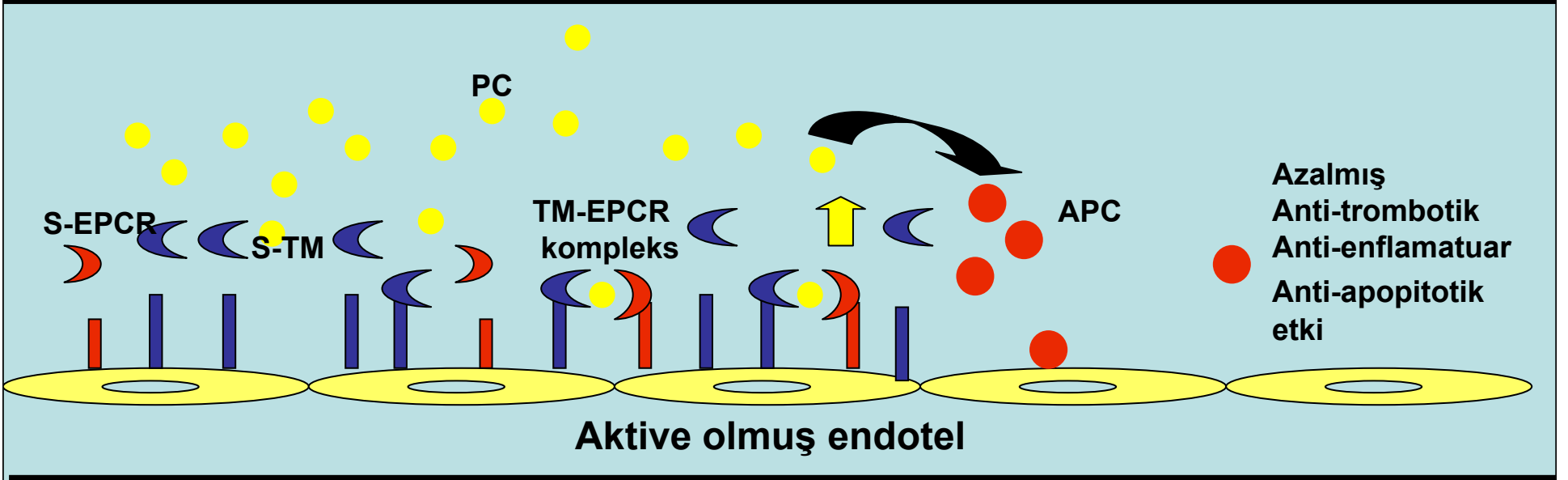
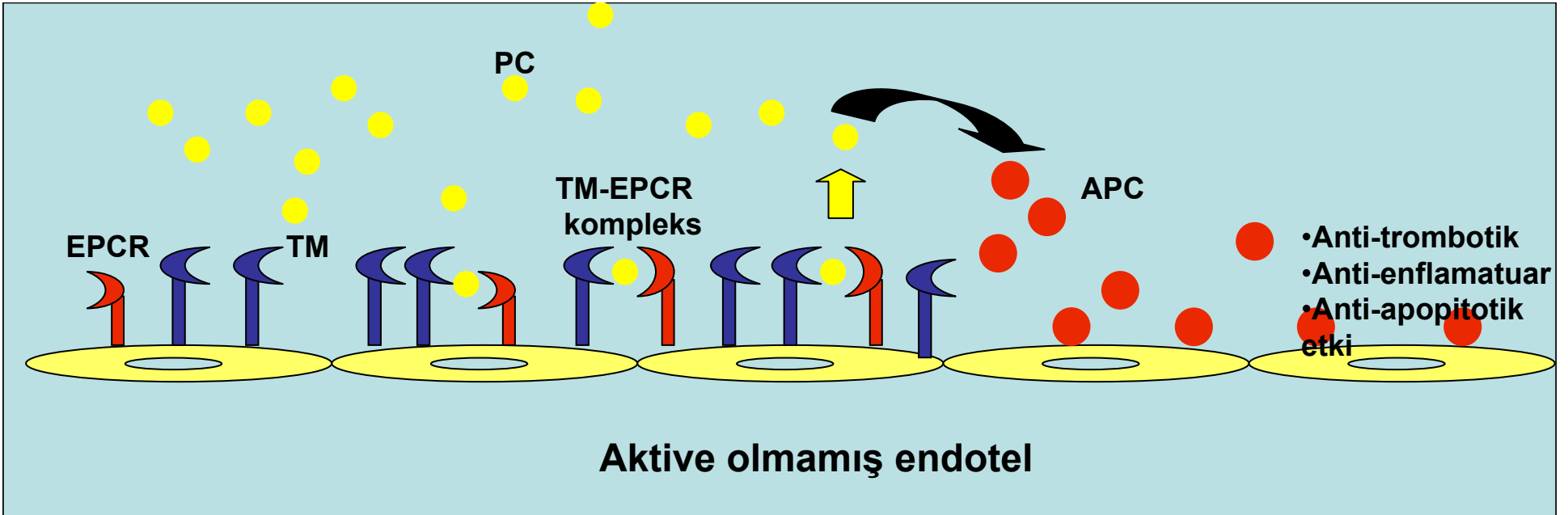
# Nötrofil transendotelel migrasyonu

	<b>Yuvarlanma</b>	<b>PMN Aktivasyonu</b>	<b>Adhezyon</b>	<b>TEM</b>	<b>Subendotelial Migrasyon</b>
<b>PMN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLe<sup>x</sup> ve diğer sialiyelik, fucosialiyelik yapılar</li> <li>• L-selectin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitokin, Kemokin ve kemoatraktan reseptörleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_1</math> integrin</li> <li>• <math>\beta_2</math> integrin</li> <li>• <math>\beta_7</math> integrin</li> <li>• ICAM-3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PECAM-1</li> <li>• IAP (CD47)</li> <li>• <math>\beta_1</math> integrin</li> <li>• <math>\beta_2</math> integrin</li> <li>• <math>\beta_7</math> integrin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_1</math> integrin</li> <li>• <math>\beta_2</math> integrin</li> <li>• CD44</li> </ul>
<b>Endotel hücre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P-selectin</li> <li>• E-selectin</li> <li>• L-selectin ligand. CD34</li> <li>• MadCAM-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemokinler (IL-8, MCP-1, MIP-1b)</li> <li>• PAF</li> <li>• E-selectin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICAM-1</li> <li>• ICAM-2</li> <li>• VCAM-1</li> <li>• MadCAM-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PECAM-1</li> <li>• IAP (CD47)</li> <li>• ICAM-1</li> <li>• VCAM-1</li> </ul>	
<b>Extravas. doku</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamine</li> <li>• Thrombin</li> <li>• Oksidant</li> <li>• LPS</li> <li>• Leukotrienler</li> <li>• Sitokinler</li> <li>• (IL-1, TNF-<math>\alpha</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitokinler (GM-CSF, IL-5)</li> <li>• Kemoatraktanlar (C5a, fMLP)</li> <li>• Kemokinler (IL-8, MCP-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitokinler (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1, IFN-<math>\gamma</math>, IL-4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemokinler</li> <li>• Kemoatraktanlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstraselüler matrix elemanları</li> <li>• Kemokinler</li> <li>• Kemoatraktanlar</li> </ul>



# Endotel-Lökosit-Trombosit İlişkisi

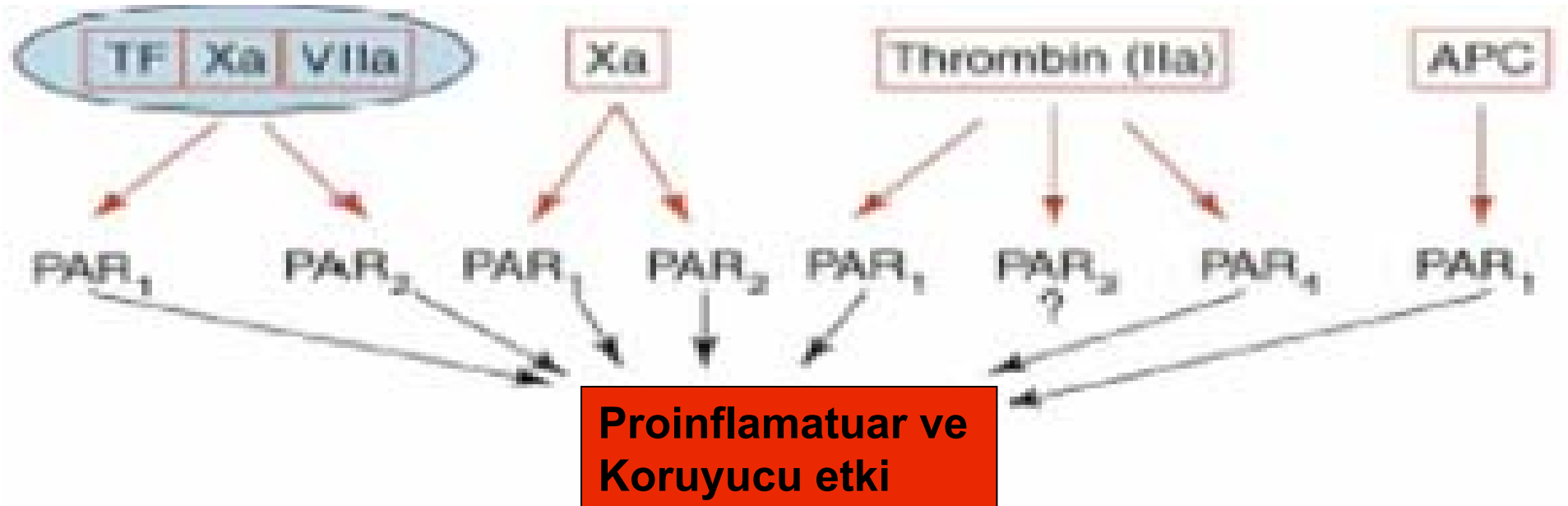
- Enflamasyon sonrası aktive olan endotelde lökosit adsheransı trombositler aracılığı ile de olmaktadır, trombositlerin endotel geçişi de lökosit aracılığı ile olabilmektedir.
- Trombin ile aktive olan trombositler endotele adhere olarak lökosit adheransını düzenlemektedir.
- Bu ilişkide P-selektin kritik rol oynamaktadır. Trombositlerin EH sıkı adheransını sağlarken, hem EH de hem de trombositlerde eksprese olan P-selektini lökositin her iki hücreye adheransını sağlamaktadır.



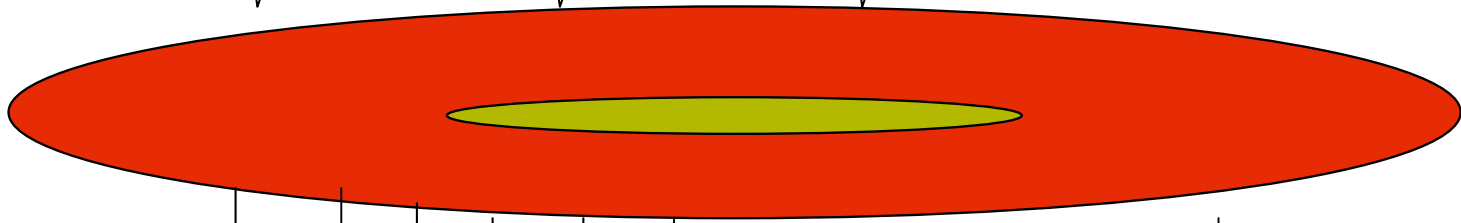
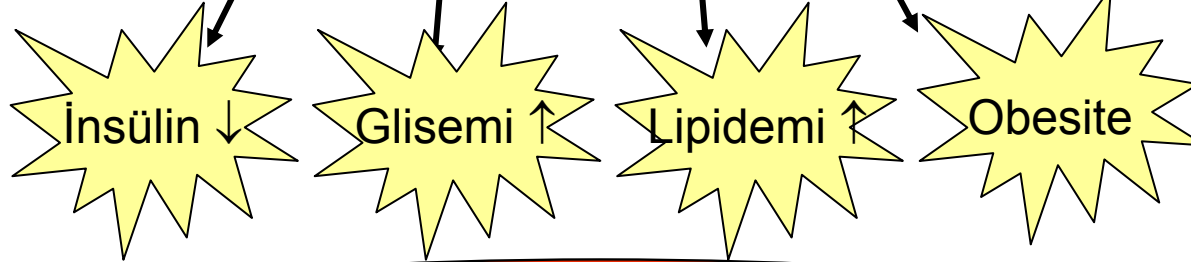
PC= Protein C  
TM= Trombomodulin  
APC= Aktive olmuş protein C

# Protease- activated receptors (PARs)

- Birçok bölgedeki endotelde bulunan bu reseptör koagulasyon ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.
- Bunun dışında vasküler ton, permeabilite, EH proliferasyonu ve anjiogenezde etkilidir.



# DİYABET



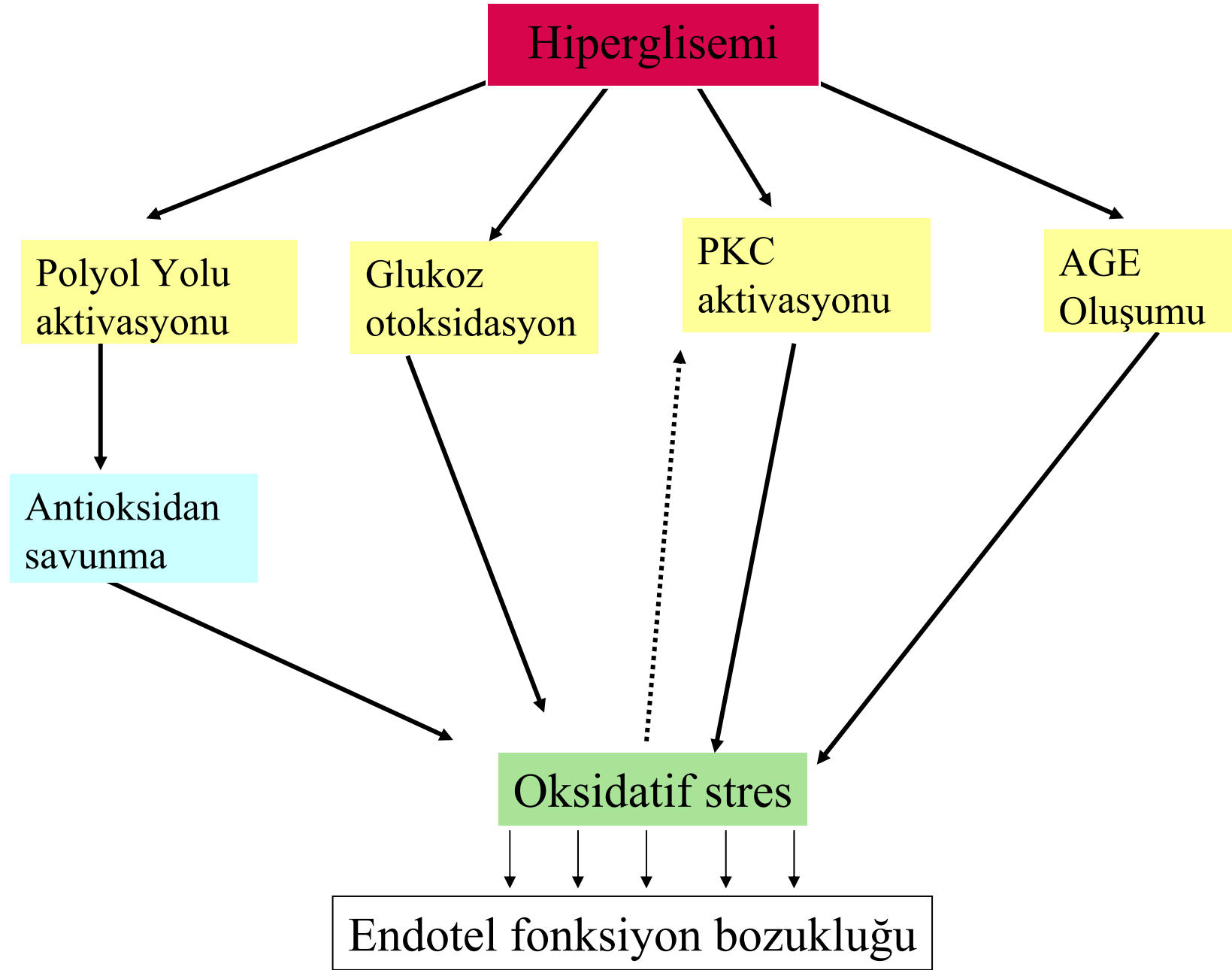
Endotel fonksiyon bozukluğu

# Endotel Fonksiyon Bozukluğu

- Öncelikle vasküler tonüs ve fibrinolitik aktivitenin bozulmasıyla karakterize, endoteiyel perfüzyon bozukluğu ve enflamasyonun eşlik ettiği tablodur.

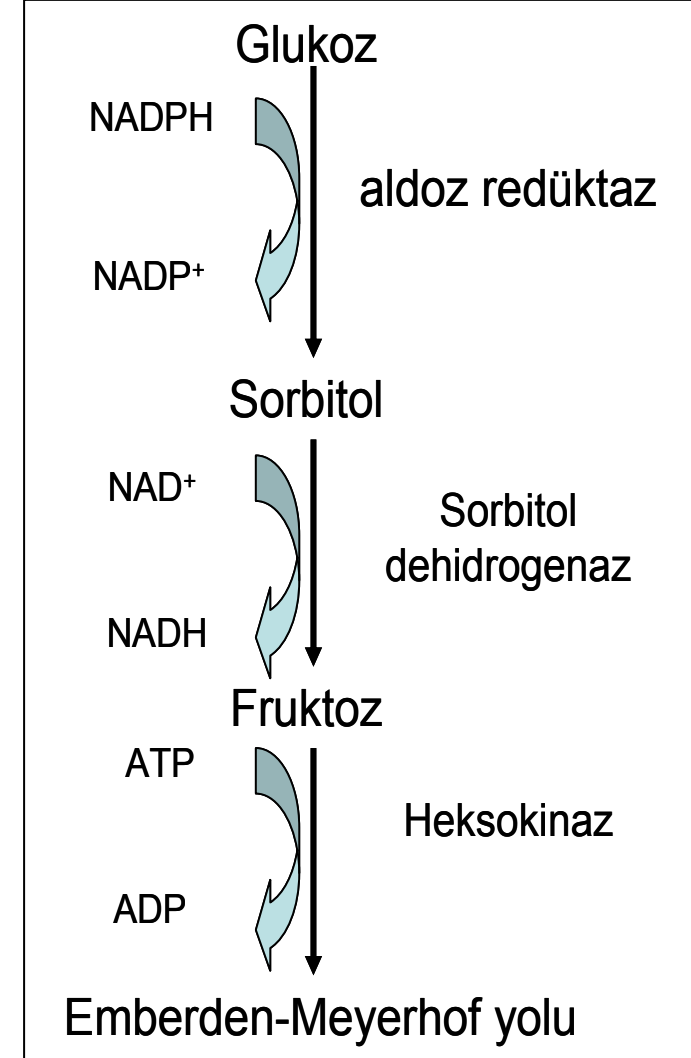
# İnsulin

- NO ekspresyonunu uyarır
- E selektin
- ICAM-1
- Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu ↓
- ROS oluşumunu ↓

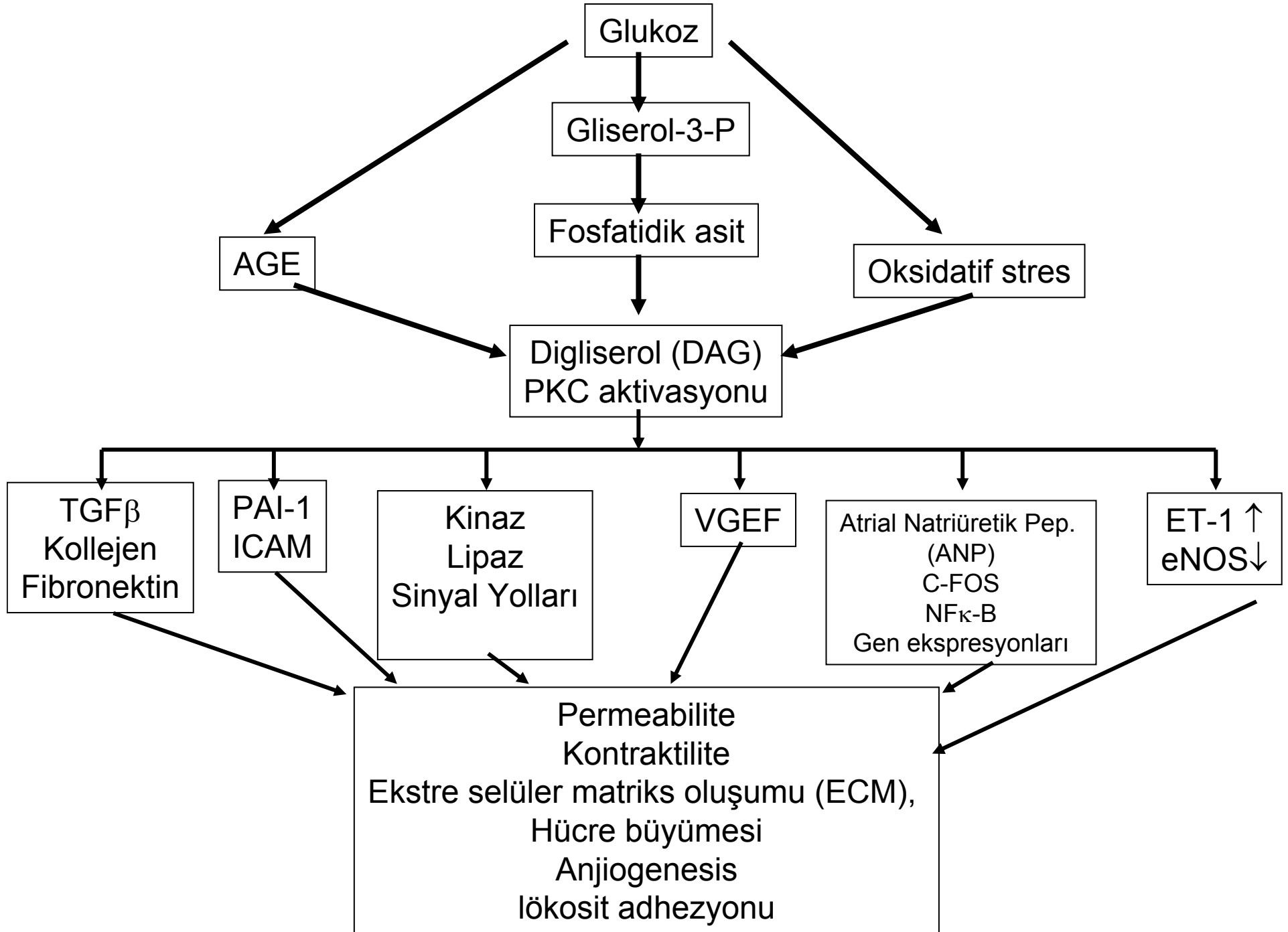


# Polyol (aldose reductase) yolu

- Hücrenin kullanımdan arta kalan glukoz olduğunda devreye girer
- Diabetli hastalarda nefropati, nöropati, retina ve endotel fonksiyon bozukluğu patolojilerinde önemli rol oynar
- Sonuçta
  - Redoks reaksiyonu için kofaktör olan NADPH ve okside olmuş NAD<sup>+</sup> ↓
    - Glutasyon,
    - NO (endotel fonksiyonu),
    - Myo-inositol (sinir doku)
    - Taurin sentezinde azalma
  - Hücre içinde artan sorbitol hücre dışından içeriye H<sub>2</sub>O girişini ↑ = ozmotik stres
  - Sorbitol proteinlerdeki nitrojen üzerine etki (glikasyon) ile AGEs (advanced glycation end-products) lerin oluşumuna neden olmaktadır.







# Advanced glycation end-products (AGEs)

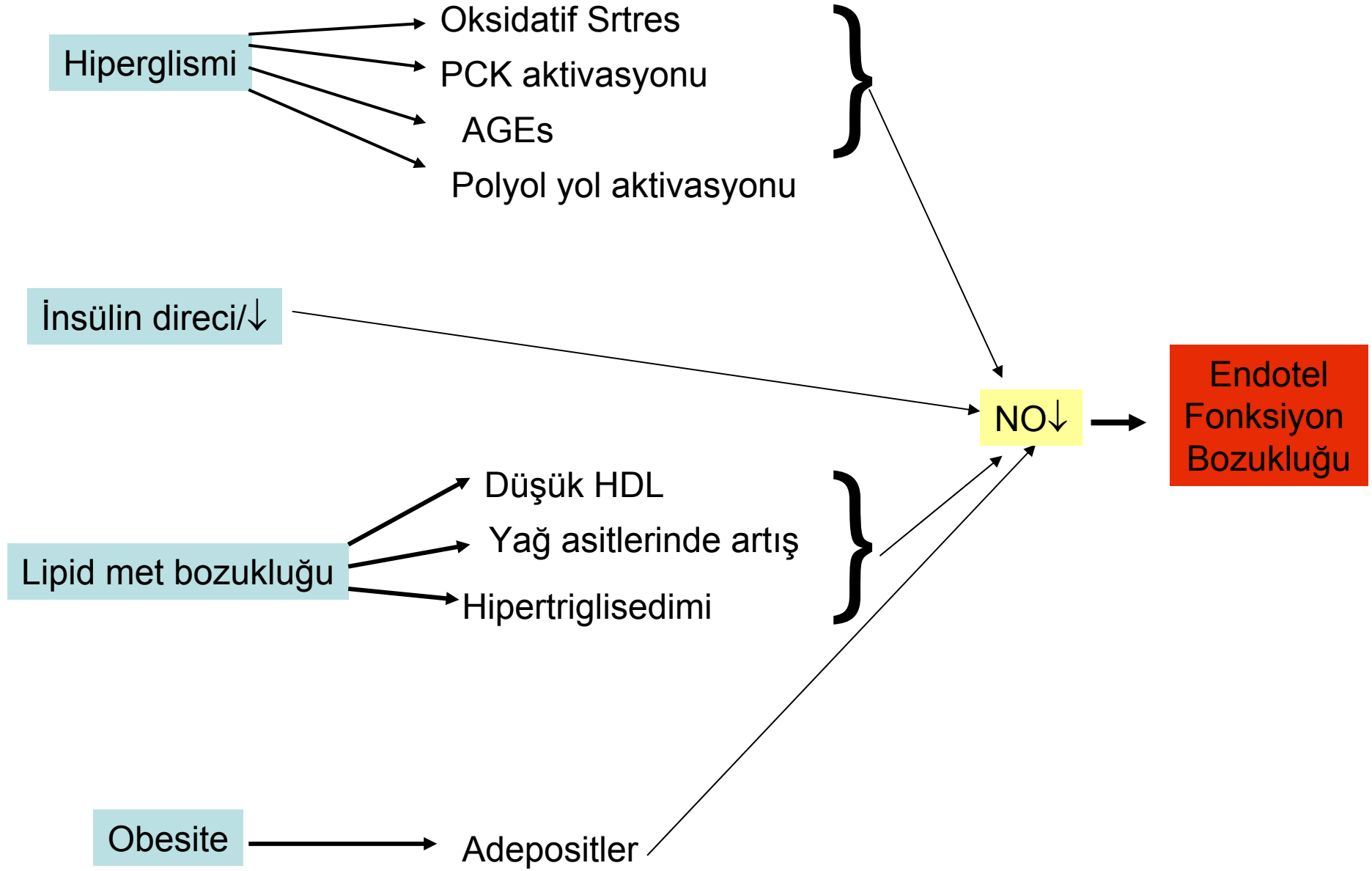
- Protein veya lipidlerin amino guruplarına enzimatik olmayan bir mekanizma ile glukozun bağlanması sonucu oluşurlar.
- Hiperglisemi durumlarında yoğun olarak ortaya çıkmaktadır.
- Etkileri;
  - Oksidatif stres ile ROS oluşturarak NO oluşumunu ↓
  - IL-6, VCAM-1 ve MCP-1 ekspresyonunu düzenleyerek vasküler inflamasyonu ↑

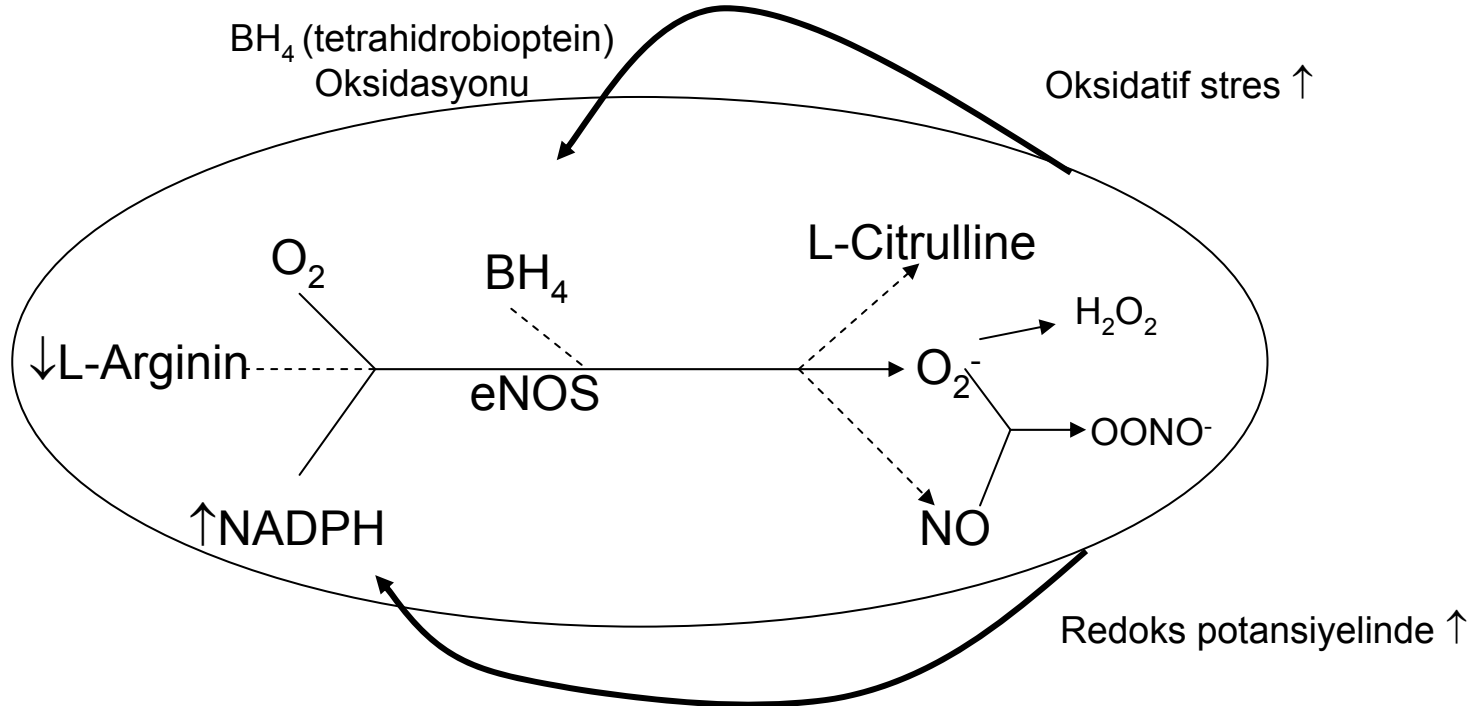
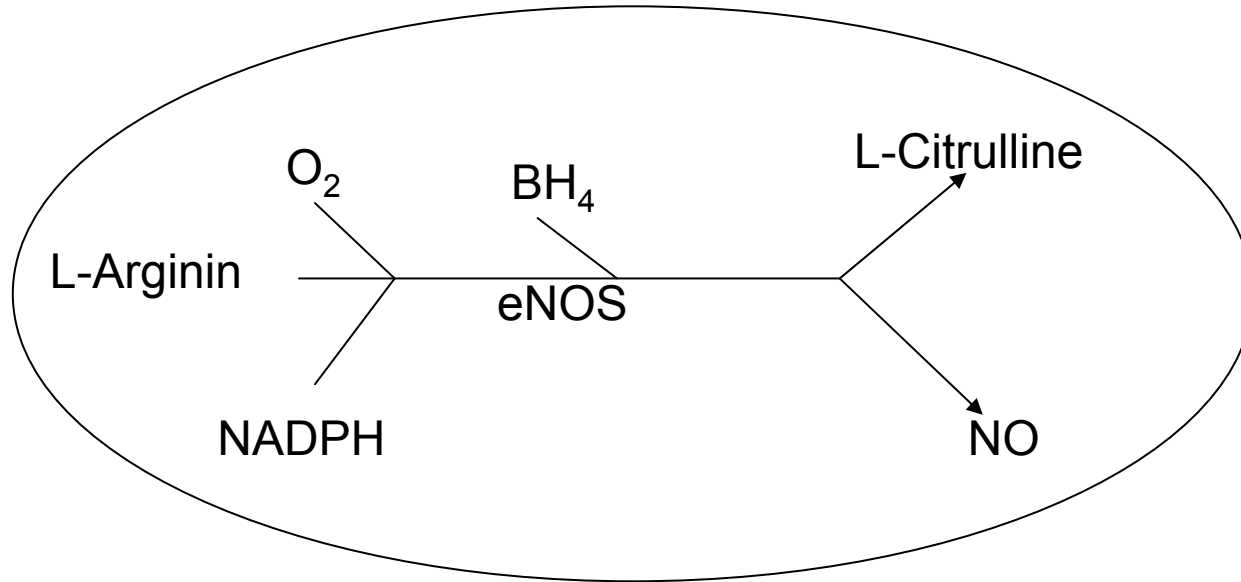
# Lipdemi

- Bozulan yağ metabolizması sonucu yağ asitleri ↑
- Yağ asitleri
  - Sitozolik redoks potansiyeli (NADH ve gliserol -3- fosfat) ↑ → süperoksit radikallerini ve oksidatif stresi ↑ → endotel fonksiyon bozukluğu.

# Obesite

- Obesite sonucu ortaya çıkan Adepositler;
- TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6 ve PAI-1 salgılar
- TNF- $\alpha$  nın inüsülin direncine neden oldur
  - TNF- $\alpha$  İnüsülin Reseptöründe (IR) serin fosforilasyonunu indüklerken Tirozin fosforilasyonunu inhibe eder. Bu inhibisyon inüsülin cevabını ve NO sentezini bozar→ endotel fonksiyon bozukluğu
- PAI-1 fibrinolitik etkiyi engeller

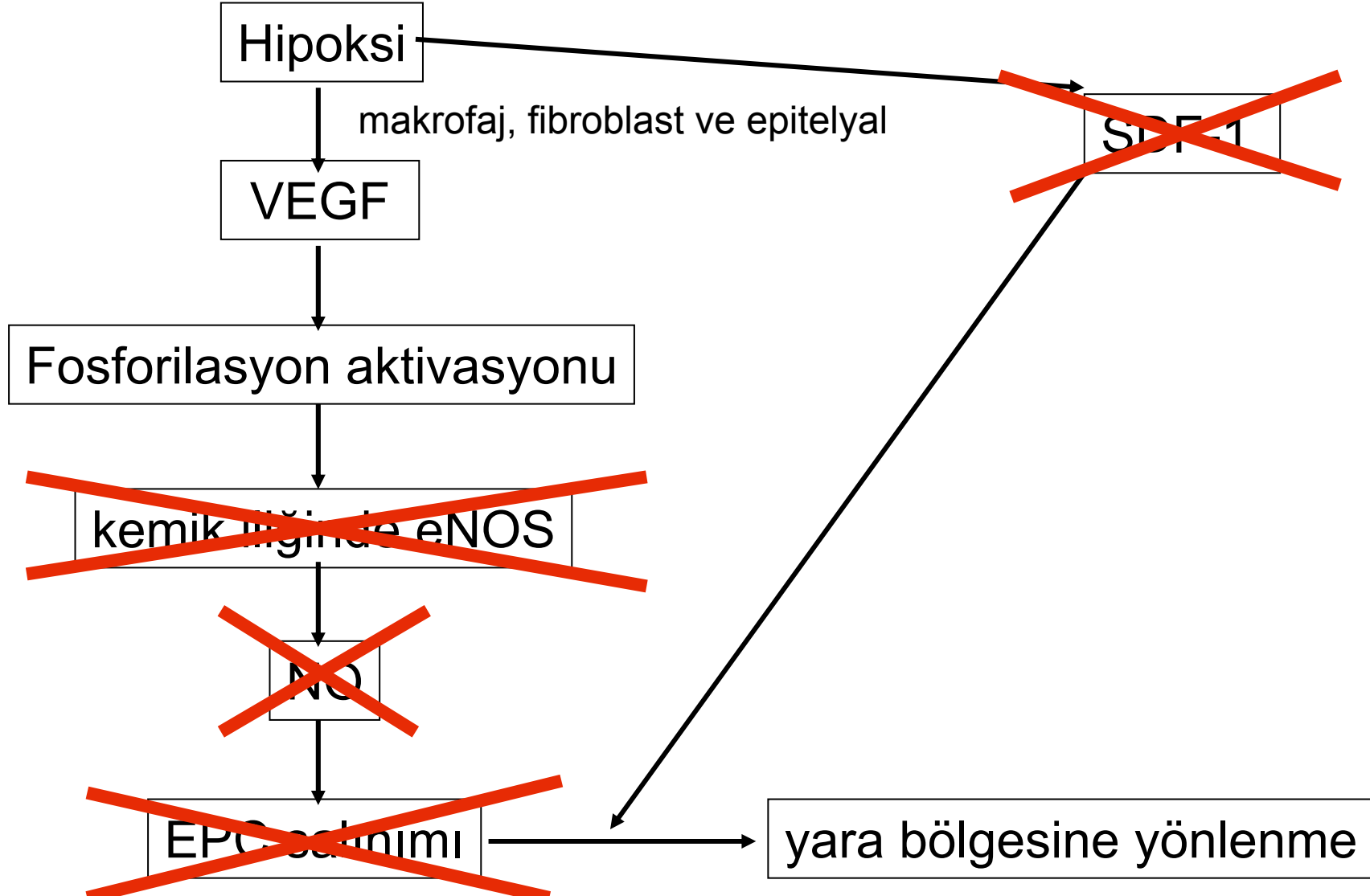




# NO etkileri

- Vazodilatasyon
  - Kan akımını hızlandırır
  - Damar elastikiyetini arttırır
- Enflamasyonu azaltmak
  - NF $\kappa$ -B nin aktivitesini azaltarak adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır
  - MCP-1, IL-6, IL-8, MCSF gibi pro-inflamatuar medyatörlerin salınımını azaltır
- Trombozu önler
  - Trombosit adhezyon ve agregasyonunu önler

# Vaskülogenezis





# SONUÇ

- Diyabetli hastalarda bozulan endotel fonksiyonu, diyabetin ileri evrelerinde ciddi problemler oluşturabilen kardiyovasküler, renal ve enfeksiyöz komplikasyonlar için en önemli faktördür.
- Endotel fonksiyon bozukluklarının önlenmesi ve düzeltilmesi üzerine geliştirilecek stratejiler diabet hastalarının morbidite ve mortalite oranlarında ciddi düşüöşlere neden olacağını düşündürmektedir.