



DİYABETİK AYAK İMMÜNOPATOGENEZİ

Dr. Şükran KÖSE

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Allerji ve İmmünoloji

Mayıs 2014



Diyabetik Ayak Simpozyumu

Önemli !!!

- Son iki yılda dünya literatüründe diyabetik ayakla ilgili 1470 çalışma bulunmakta
- Bu çalışmaların 351'i diyabetik ayak immunolojisi ile ilgilidir



Tip I Diyabet



- Pankreasın beta hücrelerinde zedelenme ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık
- Genetik, otoimmün ve çevresel faktörler sorumlu
- Tüm diyabetlilerin yaklaşık olarak %10-15'ini Tip I diyabet oluşturur

King Sun Leong and Philip Weston. Diabetes illustrated: An illustrated guide to diabetes and its complications. London, UK, 2001.



Tip II Diyabet



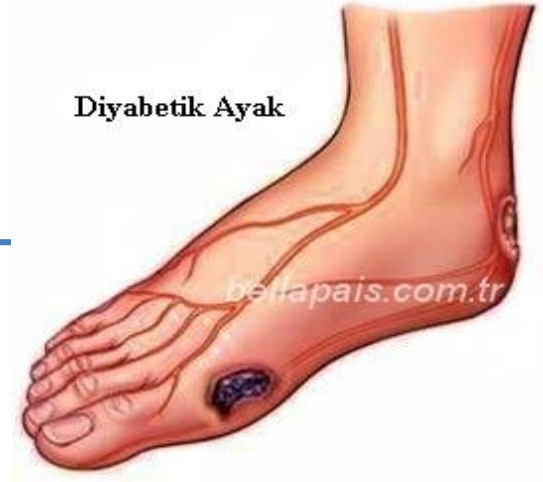
- Asıl nedeni tam olarak bilinmeyen, genetik yatkınlık zemininde sıklıkla obezite ile ilişkili, insüline direnç / insülin salınımında bozulma ile karakterize kronik bir hastalık
- Tüm diyabetlilerin yaklaşık olarak % 85-90'ı Tip II

King Sun Leong and Philip Weston. Diabetes illustrated: An illustrated guide to diabetes and its complications. London, UK, 2001.



Diyabetik Ayak

Diyabetik Ayak



- Diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından
- Travma dışı en sık amputasyon nedeni (%50-70)
- Diyabet tanılı hastaların yaklaşık %25'inde görülür



Diyabetik Ayak

- Diyabetik hastaların en sık olarak acil servise başvurma nedenlerinden bir tanesidir
- Daha fazla süreli hastane yatışlarına neden olmaktadır
- Diyabet hastalarında gerçekleşen amputasyonların en azından %50'sinin önlenebileceği tahmin edilmektedir





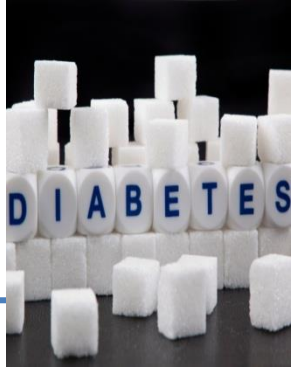
Diyabetik Ayak –Risk faktörleri

- Periferik nöropati
- Periferik anjiyopati
- Minör travma
- Geçirilmiş diyabetik ayak
- Diyabetin süresi
- Kötü ayak hijyeni
- Sigara ve alkol bağımlılığı
- İmmün sistem bozukluğu





Diyabet ve İmmünoloji



- Diyabette savunma mekanizmalarını bozan faktörler:
 - hücreesel bozukluklar
 - hiperglisemi
 - hiperlipidemi
 - diyabetin kronik komplikasyonları



DM, sekonder bir immün yetersizlik olarak değerlendirilebilir



Yara İyileşmesi

- Trombositler, fibroblastlar, nötrofiller, makrofajlar, serbest sitokinler, interlökinler ve büyüme faktörleri doğal yara iyileşmesinde görev alır
- Yara iyileşmesinde erken aşamadaki iltihabi süreci, lökosit kemotaksisi ve fagositozu belirler
- Lökosit kemotaksisi ve fagositozu için, kompleman sistemi ve opsoninlerin düzenli çalışması gerekir





Periferik Nöropati

3 şekilde gelişmektedir:

Otonom nöropati

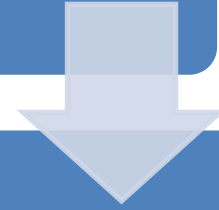
Motor nöropati

Sensöryal nöropati



Otonom Nöropati

Ter ve yağ bezlerinin
disfonksiyonu



Kuruluk, hiperkeratoz ve
kallus oluşumu

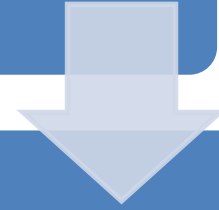


İnfeksiyon gelişimi
kolaylaşır



Motor Nöropati

Charcot ekleminde
deformite oluşumu



Basıncın belli bölgelerde
yoğunlaşması



Kemik çıkıntılar üzerinde
ülser oluşumu



Sensoryal Nöropati

Ağrı, temas ve ısı
duyusunda kayıp



Sıcaklık ve travmanın
algılanamaması

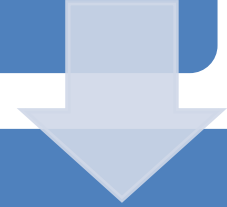


Ülser ve infeksiyon
gelişimi

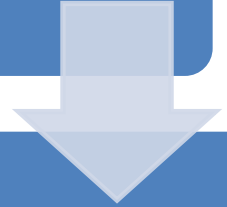


Periferik Anjiyopati

Mikrovasküler ve
makrovasküler patolojiler



Periferik dolaşım bozukluğu
ve hipoksi

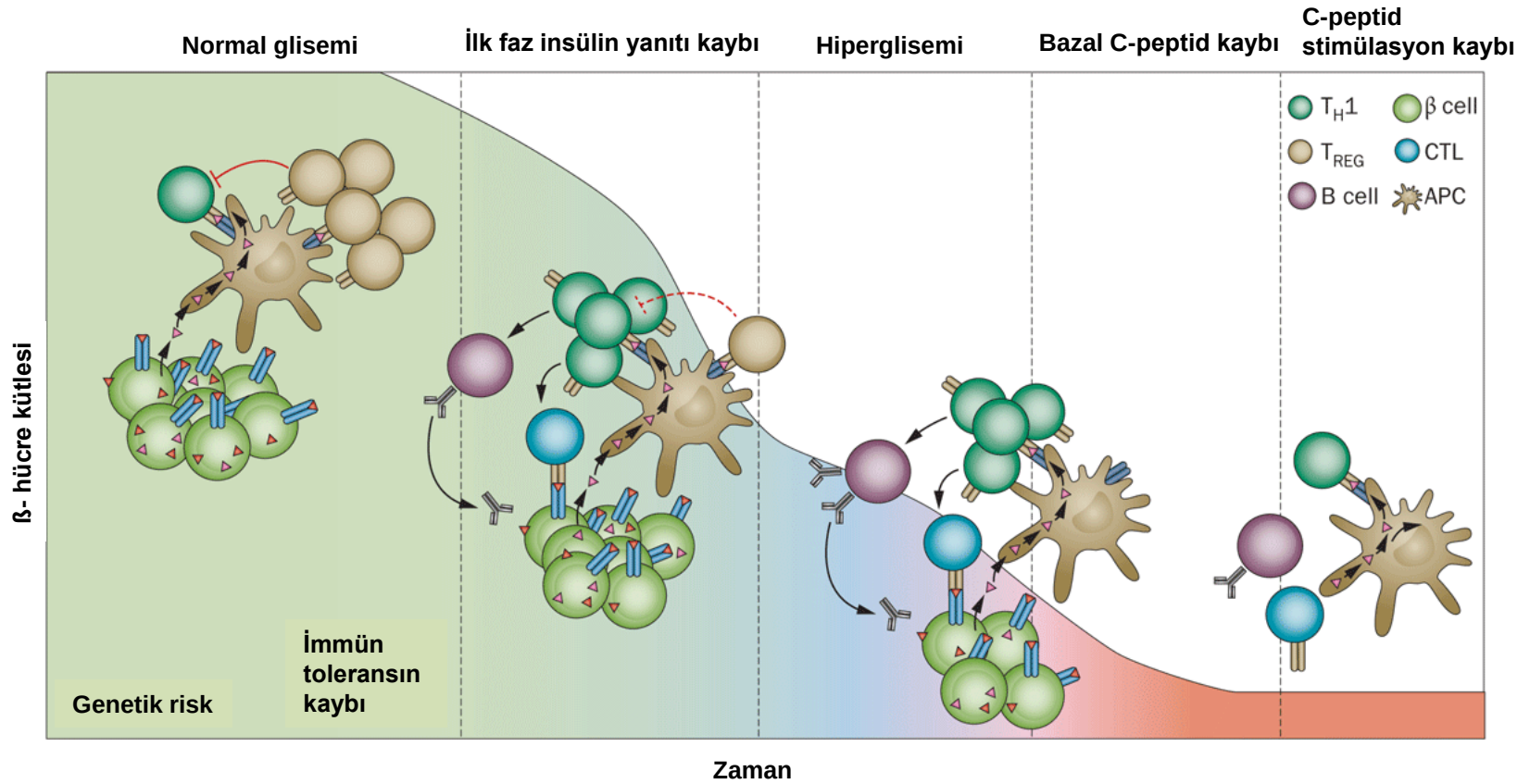


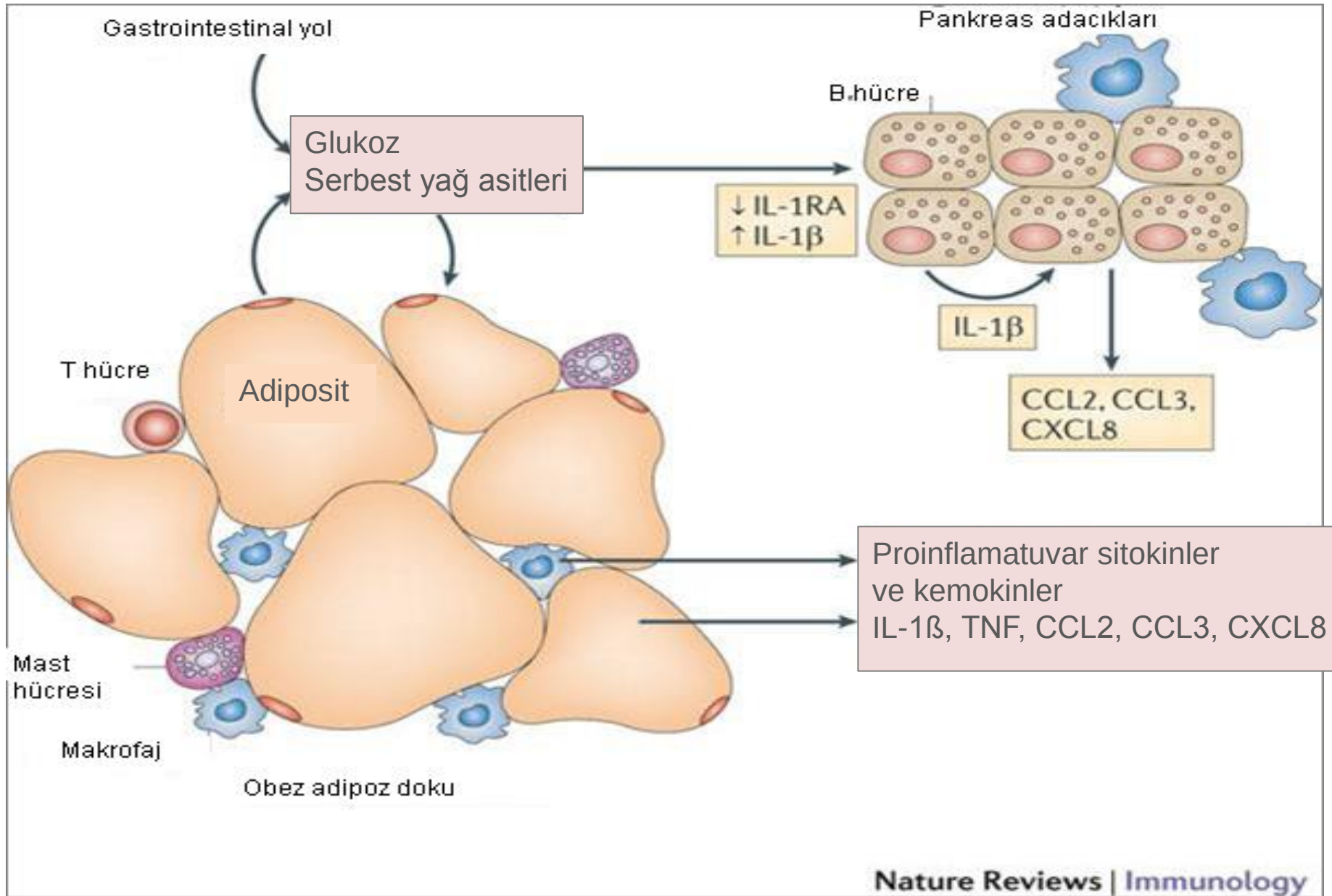
Anaerobik bakterilerin
çoğalması



Diyabetik Ayakta Patofizyoloji

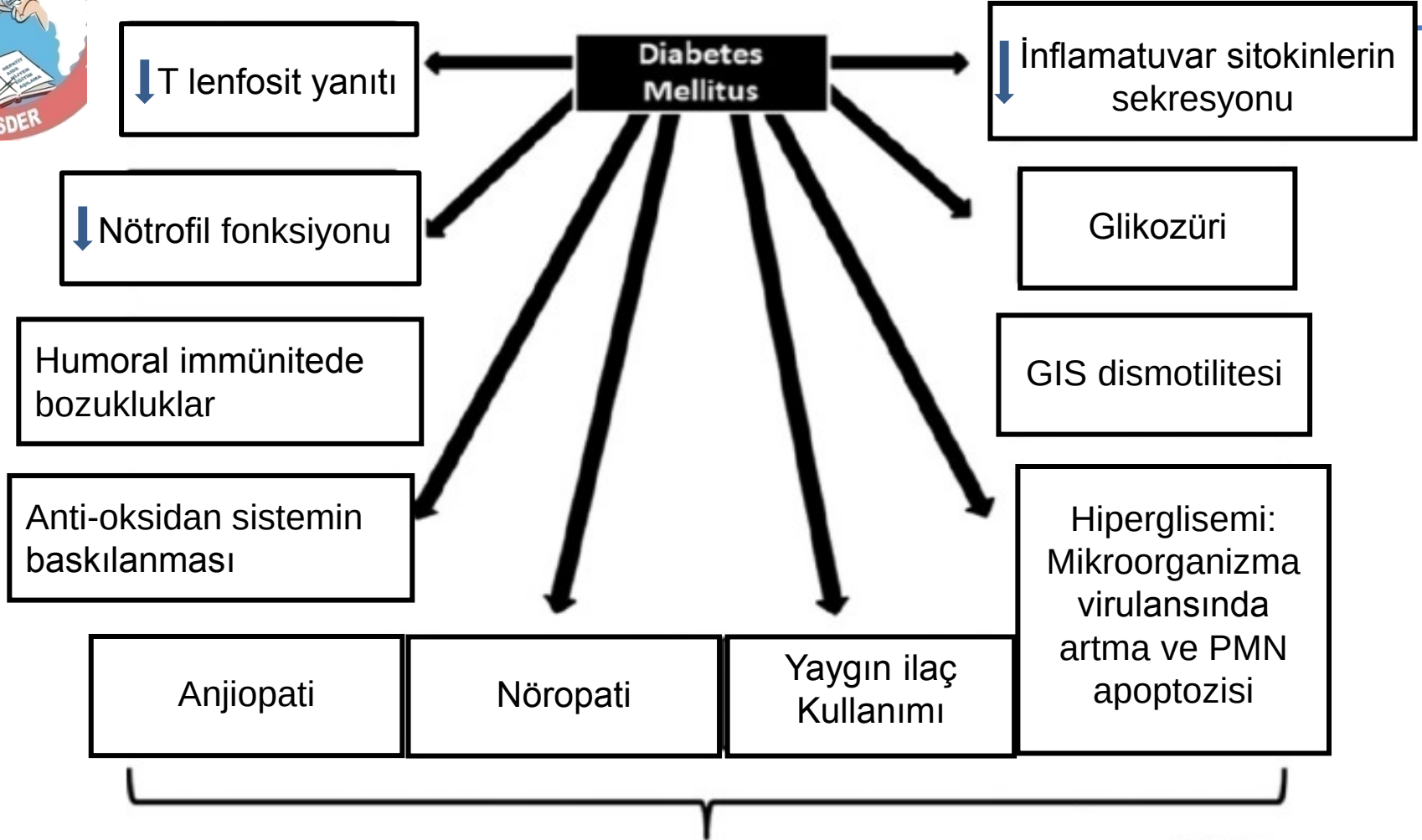
- Sinir hipoksi/iskemisi
- Oto oksidatif stres
- Polyol yolunun aşırı aktivitesi
- İlerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler)
- Gamma linolenik asid eksikliği
- Protein kinaz C artışı
- Sitokin disfonksiyonu
- Kollajen moleküllerinde bozulmalar
- Endotelyal disfonksiyon
- Mitokondriyal disfonksiyon
- Büyüme faktör eksikliği
- İmmün mekanizmada değişiklikler
- Proteaz sekresyonunda artış







Diyabetik Hastada Patofizyoloji



DİYABETİK HASTADA İNFEKSİYON



Kompleman Sistemi

- Humoral immünitinin en önemli bileşeni
- Makrofaj ve nötrofillerle opsonizasyonu ve fagositozu, sonuçta mikroorganizmanın lizisini sağlar
- B lenfosit aktivasyonunu ve antikor oluşumunu sağlar
- Çalışmalarda DM'te C4 düzeyinde azalma gösterilmiştir
- Düşüklük PMN disfonksiyonuna azalmış sitokin yanıtıyla açıklanabilir

Flyvbjerg A. Nat Rev Endocrinol. 2010 Feb; 6(2):94-101.

Stoeckle M, et al. Swiss Med Wkly. 2008 Sep 6; 138(35-36):512-9.



Polimorfonükleer ve mononükleer lökositler

- Hiperglisemi sonucunda PMNL mobilizasyonunda, kemotaksisinde ve fagositik aktivitesinde azalma olur
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz(G6PD) inhibisyonuyla antimikrobiyal fonksiyon engellenir
- Glukoz transportunda insülin ihtiyacı olmayan dokularda glukoz metabolizasyonunda NADPH kofaktör olarak kullanılır
- NADPH antioksidan metabolizmasında önemli olduğundan, azalması sonucunda oksidatif strese duyarlılık artar
- HbA1c <%8.0 olduğunda CD4 T lenfositlerin proliferatif fonksiyonunda ve antijen yanıtında azalma olmadığı gösterilmiştir



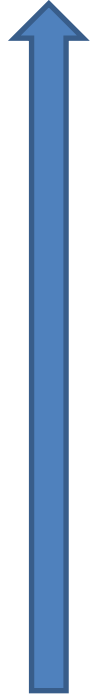
Antikorlar

- HbA1c artışıyla orantılı olarak immünglobulin glikolizasyonu artar
- Glikolizasyon antikorların biyolojik fonksiyonunu bozar
- Kliniğe yansıyıp yansımadığı netlik kazanmamıştır



Diyabette İnflamatuvar Süreç

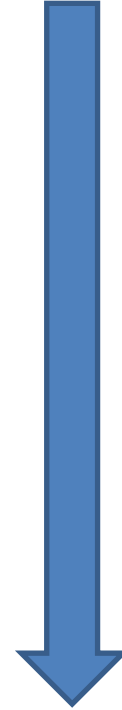
- C reaktif protein
- Serum amiloid A
- Fibrinojen
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1
- Proinflamatuvar sitokinler





Diyabetin İmmünite Üzerine Etkisi

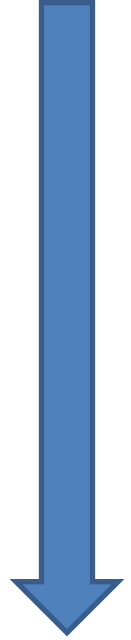
- Kompleman C₄
- Antikor yanıtı
- Lökosit mobilizasyonu
- T hücre ve NK yanıtı
- Nötrofil kemotaksisi





Diyabetin İmmünite Üzerine Etkisi

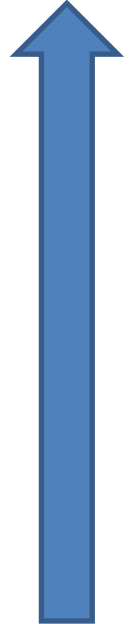
- Adherens, fagositoz, öldürme
- Süperoksit dismutaz aktivitesi
- Monosit ve makrofaj fonksiyonu
- CD₄/CD₈ oranı





Diyabetin İmmünite Üzerine Etkisi

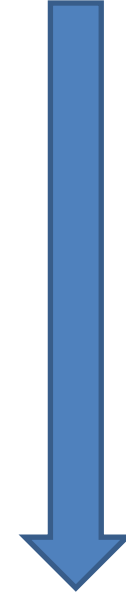
- Prokoagülan aktivite
- Antifibrinolitik aktivite
- Proinflamatuvar aktivite
- Patojen tanıyan reseptörler





İnsülinin İmmüniteye Etkisi

- Proinflamatuar sitokinler
- Akut faz transkripsiyonu
- Süperoksit anyonları
- Plazminojen aktivatör inhibitör
- Ateş



Hipergliseminin Etkisi

İnsülin direnci



Hipofizer adrenal aksın
aktivasyonu



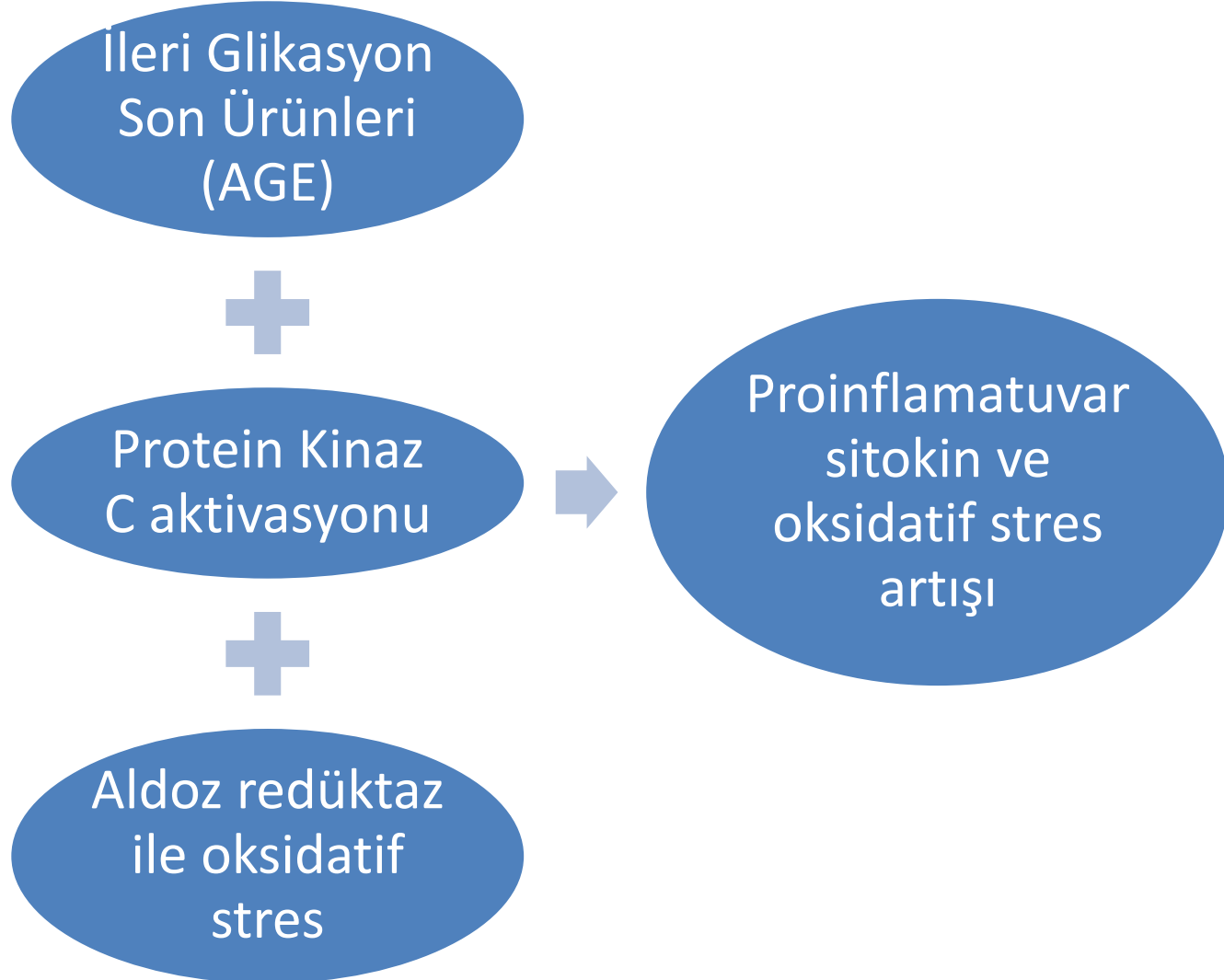
Stres hormonlarının artışı



Kan glukozunda yükselme



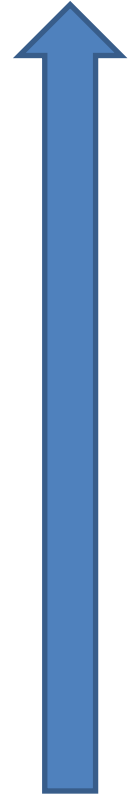
Hipergliseminin Etkisi





Endotel Disfonksiyonunun Etkisi

- ICAM-1, VCAM-1 ve E-selectin gibi adezyon molekülleri
- Proinflamatuvar sitokinler
- Nitrik oksit sentez bozukluğu
- Oksidatif stres
- Vazokonstriksiyon
- Prokoagülan aktivite





Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- Diyabetik hastalarda;
 - Nötrofil hücre fonksiyonlarından adezyon, fagositoz, kemotaksis ve bakteri öldürme mekanizmalarında bozulma görülür
 - Travma ve termal hasara karşı immün yanıt azalmıştır
 - Lökosit migrasyonu ve fagositozu bozulmuştur
 - Kemotaktik maddelerin ortama salınımı gecikmektedir



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- Diyabetik hastalarda ülser iyileşmesi yavaş seyreder
- Granülasyon doku oluşumunda ve yara dokusu iyileşim basamaklarında rol alan hücreler:
 - Keratinositler
 - Langerhans hücreleri
 - Fibroblastlar
 - Vasküler endotelyal hücreler
 - Makrofajlar
 - Granülositler
 - Dermal dendritik hücreler
- Hücrelerin fonksiyon bozuklukları immünpatogeneizde rol alır



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- Diyabetik ayakta inflamasyonu tetikleyen faktörler;
 - Von Willebrand faktör
 - Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)
 - Hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1)
 - Endotelyal lökosit adezyon molekülü (ELAM-1)



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- Diyabetik hastalarda adiponektin ↓
- Adiponektin;
 - İnsülin duyarlılığını artırıcı, arterosklerotik plak oluşumunu azaltıcı özelliği ile bilinir
 - Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)
 - Hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1)
 - Endotelyal lökosit adezyon molekülü (ELAM-1) seviyelerini azaltır



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- Diyabetik hastalarda IL-6 ve resistin ↑
- Resistin;
 - insülin direncini arttırarak inflamatuvar süreci hızlandırır
- IL-6 ve resistin artışının diyabetik ülser oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- Diyabetik ayak gelişiminde sorumlu ana faktör; inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyinin artmasıdır
 - Tümör nekrozis faktör (TNF)
 - Metallopeptidaz 9 (MMP-9)
 - Protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B)
 - Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF)



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- PNL fonksiyonu ve IL1 β regülasyonu bozular
- MMP-9:
 - İnflamatuvar hücreler tarafından salınır
 - Doku plazminojen aktivatör (tPA) tarafından ekspresyonu düzenlenir
 - Yüksek düzeyleri diyabetik ayak gelişiminde rol oynar



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

- Akut travma\ yanıklardan sonra yara iyileşmesinde görevli olan soluble IL-2 reseptör düzeyi
↓
- Platelet-derive büyüme faktörü (PDGF)-AA, fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ↑
- Epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF α), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ↓



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

Nörotensin:

- Makrofaj fonksiyonu nöropeptidler tarafından düzenlenir
- Hiperglisemi durumunda makrofaj düzenleyicisi olarak nörotensin rol alır



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

Nörotensin:

- Pek çok biyolojik fonksiyonda rolü vardır
 - Gastrik sistem ve akciğerdeki yangıda rolü vardır
 - İmmün yanıtı modüle eder
 - Lökositler, dendritik hücreler ve mast hücreleri ile etkileşir
 - Sitokin salınımı ve kemotaksisi stimüle eder
 - Proinflamatuvar sitokin salınımını engeller, böylece yangı durumunda koruyucu etki gösterir



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

Nörotensin:

Hiperglisemik Koşullarda Makrofajların Yangısal Yanıtı
Ve Göçü Üzerine Nörotensinin Rolü:

- Nörotensin, bioaktif tridekapeptit yapısında bir nöropeptittir
- Beyin ve gastrointerstinal sistemde bulunur



Diyabetik Ayak İmmünolojisi

Nörotensin:

- Hiperglisemik koşullarda nörotensin;
 - Makrofajların proinflamatuvar yangısal yanıtını azaltır
 - Makrofaj göçünü stimüle eder
 - Patolojik proinflamatuvar durumlarda ve azalmış hücre göçü durumlarında yara iyileşmesinde tedavi edici rolü olabilir

Akut Diyabetik Ayak İnfeksiyonlu Hastalarda İmmün Medyatörlerin Rolü

Pathophysiology/Complications

ORIGINAL ARTICLE

Immune Mediators in Patients With Acute Diabetic Foot Syndrome

CHRISTIAN WEIGELT, MD¹
BETTINA ROSE, MD¹
ULRIKE POSCHEN, DIPL, OEC, TROPH¹
DAN ZIEGLER, MD, FRCPE^{1,2}
GERD FRIESE, MD^{1,3}

KERSTIN KEMPF, PHD^{1,4}
WOLFGANG KOENIG, MD⁵
STEPHAN MARTIN, MD^{1,4}
CHRISTIAN HERDER, PHD, MSC¹

OBJECTIVE — Subclinical inflammation is an important risk factor for type 2 diabetes and diabetes complications. However, data on the association between inflammation and acute diabetic foot syndrome are scarce. The aim of this study was to compare systemic immune mediators in diabetic patients with and without an ulcer and to identify modulating factors.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — Circulating levels of acute-phase proteins, cytokines, and chemokines were measured in diabetic patients with an ulcer ($n = 170$) and without an ulcer ($n = 140$). Of the patients, 88% had type 2 diabetes.

RESULTS — Patients with an acute foot ulcer had higher levels of C-reactive protein (CRP), fibrinogen, interleukin (IL)-6, macrophage migration inhibitory factor, macrophage inflammatory protein-1 α , and interferon- γ -inducible protein-10 as well as lower levels of RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted) (all $P < 0.01$). No differences were found for IL-8, IL-18, and monocyte chemoattractant protein-1. Most of these associations persisted after adjustment for demographic and anthropometric data, metabolic confounders, and diabetes complications. In multivariate models, size of ulcer according to the University of Texas classification but not the grade of infection was independently associated with three markers of subclinical inflammation (CRP, IL-6, and fibrinogen).

CONCLUSIONS — We demonstrate in our cross-sectional study that acute foot ulcers and their severity are associated with a marked upregulation of acute-phase proteins, cytokines, and chemokines independently of the concomitant infection. Further studies should investigate whether an activation of the immune system precedes the development of foot ulcer and whether anti-inflammatory therapies might be effective.

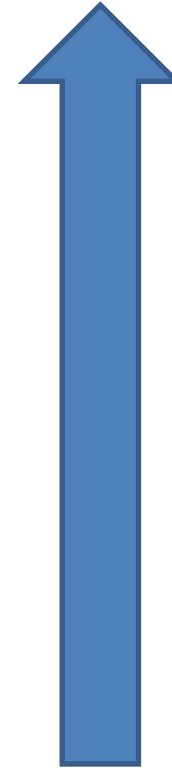
also for several macrovascular (myocardial infarction and stroke) and microvascular complications (neuropathy and nephropathy) (6–8). The status of the immune system may be relevant at several stages in the development of chronic wounds. Immune activation may precede the incidence of a diabetic foot ulcer in the same way that it precedes the manifestation of type 2 diabetes and coronary heart disease (5,6). Because pro- and anti-inflammatory processes are crucial in the different phases of wound healing, it is conceivable that disturbances of the immune system interfere with tissue homeostasis and wound healing after the manifestation of ulcers and lead to the chronic, nonhealing wounds that are characteristic of diabetic foot syndrome.

Given the surprising paucity of data on the role of systemic inflammation in diabetic foot ulcers, we evaluated the association between foot ulcers and immune status in a cross-sectional study in diabetic patients with and without foot ulcers by measuring a range of immune mediators (acute-phase proteins, cytokines, and chemokines) representing different aspects of the immune system. The



Akut Diyabetik Ayak İnfeksiyonlu Hastalarda İmmün Medyatörlerin Rolü

- CRP
- Fibrinojen
- IL-6
- Makrofaj migrasyon inhibitör faktörü
- Makrofaj inflamatuvar protein 1A
- İnterferon indükleyici protein 10





Akut Diyabetik Ayak İnfeksiyonlu Hastalarda İmmün Medyatorların Rolü

- Düzeyleri değişmeyenler:
 - IL-8
 - IL-18
 - Monosit kemo-atraktan protein 1A
- İnfeksiyon evresi olmadan ülser geliştiğinde CRP, IL-6 ve fibrinojen düzeyleri etkisiz bulunmuş



Diyabetik Ayak İmmünolojisinin Tedaviye Yansıması

- Kronik yara iyileşmesinin her döngüsünde ortaya çıkan lökosit ve kompleman aktivasyonu, oksidatif hasar ve mikrovasküler işlev bozukluğu doku hasarına yol açar
- Klasik tedavi yaklaşımlarına ek olarak iskemi-reperfüzyon hasarının tedavisinde anti-inflamatuvar ajanlar, antioksidanlar ve kompleman tedavisi gibi yöntemler yer alır



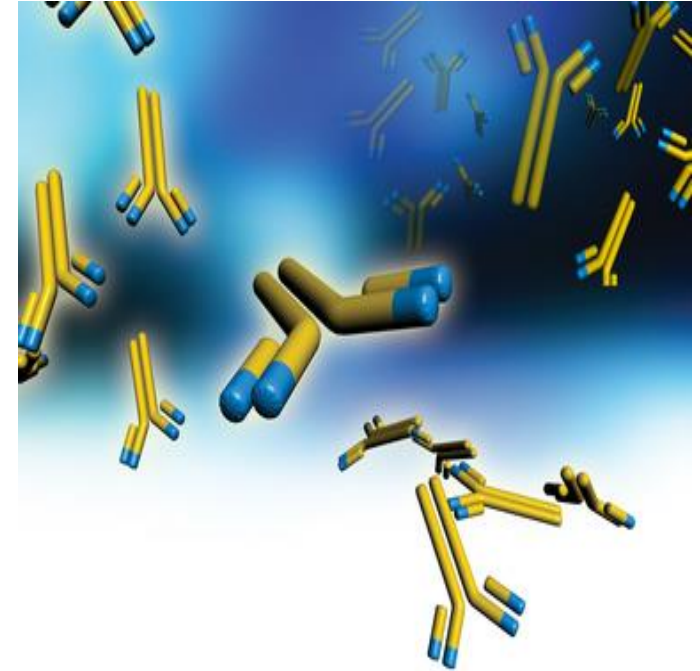
İmmünomodülasyon

- İmmün yanıtın istenilen düzeyde artırılması, baskılanması / immün toleransın uyarılması anlamına gelir
- Otoimmün hastalıklar, malignite, organ nakli, infertilite, allerjik hastalıklar, kronik yaraların iyileştirilmesi ve rejeneratif tıp alanında kullanılmaktadır



İmmünmodülatörler

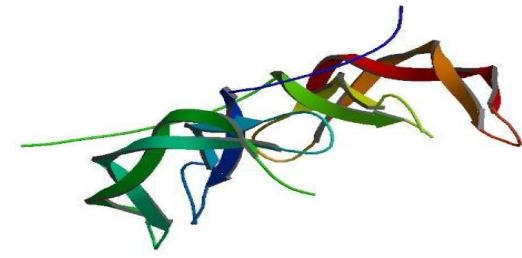
- Sitokinler
- Monoklonal antikorlar
- Reseptör antagonistleri
- İmmünglobulinler
- Glukokortikoidler
- Antikoagülanlar
- Sentetik ilaç ve moleküller



Liles WC. Immunomodulators, Mandell G, Bennett J, Dolin R
Principles and Practice of Infectious Diseases,. 2005



PDGF

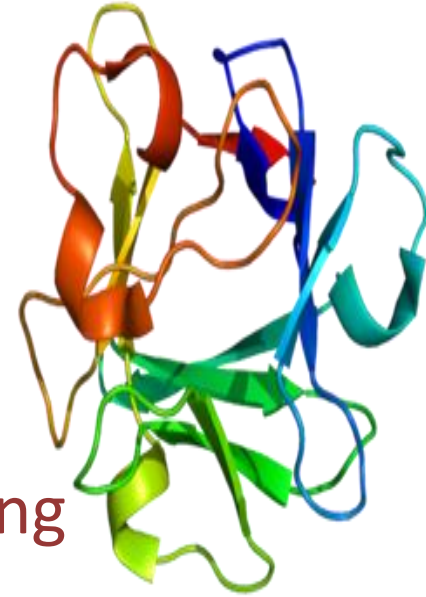


- “Platelet Derived Growth Factor”
- Hücresel proliferasyonu ve anjiogenezi uyarır
- Lökositler üzerinde pozitif etkili bir immünmodülatördür
- ABD’de diyabetik ayak ülserlerinin adjuvan tedavisinde kullanılması kabul edilen tek farmakolojik ajan



Tedavide Kullanılan Diğer Faktörler

- Growth Factor (GF)
- Fibroblast Growth Factor (FGF)
- Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF)
- Epidermal Growth Factor (EGF)





EGF (Epidermal Growth Faktör)

- Yara iyileşmesindeki mitojenik, mutojenik ve hücre koruyucu etkileri çeşitli mekanizmaları uyararak sağlar
- Diğer konvansiyonel tedaviler ile birlikte 1 cm²'den daha büyük ülseri olan Wagner Evre III ve IV hastalarda kullanılmaktadır
- 75 µg, haftada 3 kere ve maksimum 8 haftalık tedavi şeklinde uygulanır



Telomeraz/Mezenkimal Kök Hücre Tedavileri

- Lökosit ve fibroblastların yaşlanması yaranın iyileşme sürecinin giderek daha da bozulmasına neden olur
- Yaşlı fibroblastların hipoksiye uyum sağlayamadıkları ve daha çabuk öldükleri gösterilmiştir
- Kök hücre tedavilerinin doku yaşlanmasını önlemekle birlikte immünomodülatör etkisi de vardır



Sonuç

- Diyabetik ayak, diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından
- Diyabetik ayak gelişiminde sorumlu ana faktör; TNF, MMP-9, PTP1B, G-CSF gibi inflamatuvar sitokinlerin serum düzeyinin artmasıdır
- IL-6 ve resistin artışı; soluble IL-2 reseptör düzeyi, EGF, TGF α , VEGF ve adiponektin düzeylerinin azalması diyabetik ülser oluşumunda rol oynar



Sonuç

- Hiperglisemik koşullarda nörotensin; makrofajların proinflamatuar yangısal yanıtını azaltarak diyabetik ayak oluşumunda rol alır
- Sitokinler, monoklonal antikolar, reseptör antagonistleri, immünglobulinler, glukokortikoidler gibi immünomodülatörler tedavide kullanılabilen ajanlardır



TEŞEKKÜRLER...



TEŞEKKÜRLER





buhasder@gmail.com
buhasder@buhasder.org.tr



AMACIMIZ:

“Korunmak tedavi etmekten her zaman daha iyidir. Zira kişileri hasta olma eziyet ve külfetinden uzak tutar”

THOMAS ADAMS