

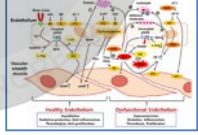
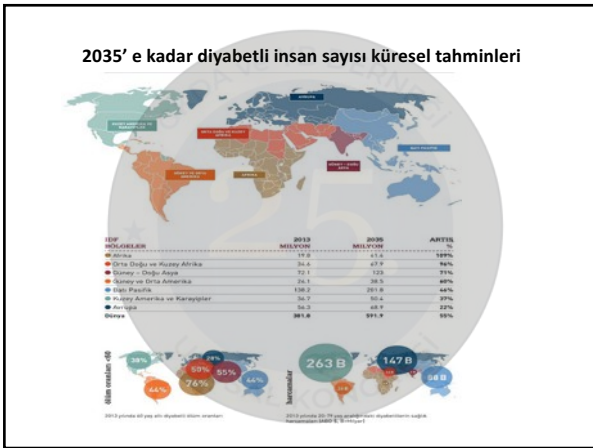


Diyabet; Endotel hasarı:
Bozulan glikoz metabolizmasından endotel nasıl etkileniyor ?

Dr. Tülün ÖZTÜRK
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Reanimasyon AD.
Manisa
GKDA, İstanbul
22.04.2019

SUNUM AKIŞI

1. Normal endotel fonksiyonları
2. Diyabette endotel fonksiyon bozukluğunun mekanizmaları
3. Diyabette trombosit hiperaktivitesi
4. Klinik sonuçlar

Endotel fonksiyonu bozulması

↓

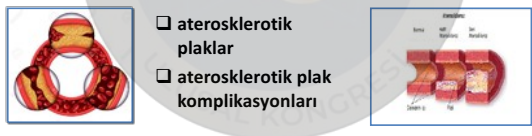
Anjiojenез

↓

Ateroskleroz

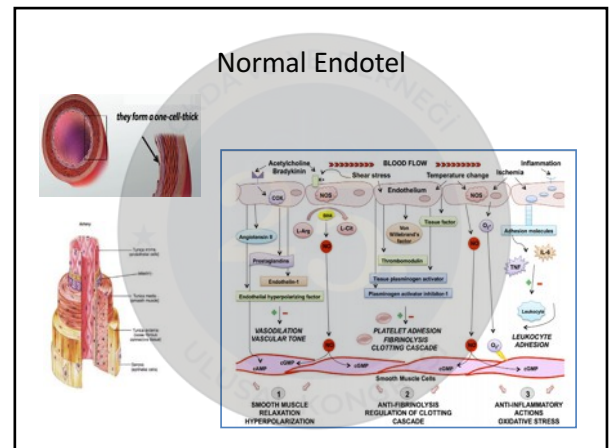
Intima ve mediya kalınlığında artma

- ☐ aterosklerotik plaklar
- ☐ aterosklerotik plak komplikasyonları

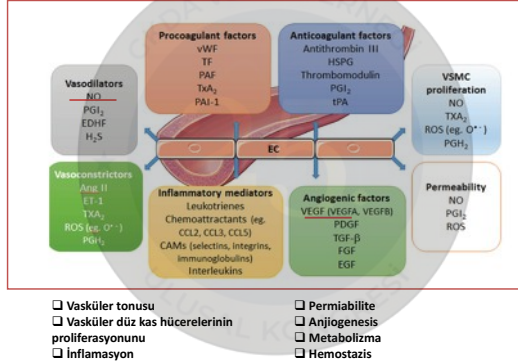


DM da kronik komplikasyonlar

I. Makrovasküler	II. Mikrovasküler
Koroner arter hastalığı	Nefropati
Periferik damar hastalığı	Makuler Ödem
Serebrovasküler hastalık	Duyusal-Motor Nöropati
Gastrointestinal (gastroparezi, diare)	Otonom Nöropati
Genitoüriner (üropati/ seksüel disfonksiyon)	Retinopati (proliferatif/ non proliferatif)
Dermatolojik	
İnfeksiyon	
Katarakt	
Glokom	



Endokrin hücrelerin temel işlevleri



Endotelin fonksiyon bozukluğu

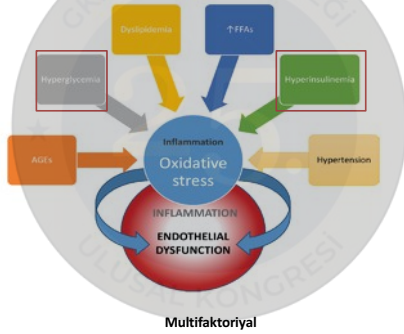
Endotelin fizyolojik özelliklerinin kaybıdır.

- Vazokonstriktör
 - Pro-trombotik ve
 - Pro-inflammatuar
- lehine dönmesidir.



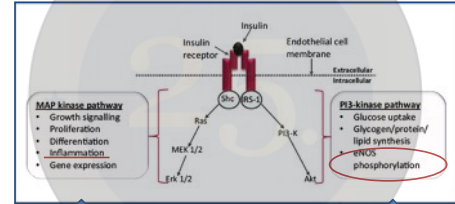
NO biyoyararlanımında azalma : azalmış eNOS.

DM da endotel hasarının mekanizmaları



1. İnsülin Rezistansı

Tip II DM da, PI3-kinaz yolu seçici olarak yetersiz. Hiperinsülinemiyi giderek şiddetlendirir.



Pro-aterojenik etki

Anti-aterojenik etki

Intraselüler insülin sinyal yolları

2. Pro-inflammatuar sinyaller

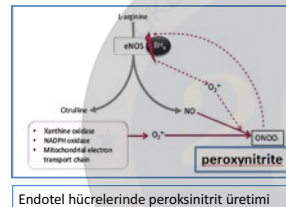
Table 1. Inflammatory components of diabetes complications.

Inflammatory cytokines
Interleukins IL-1, IL-6, IL-18
Tumour necrosis factor- α (TNF- α)
C-reactive protein (CRP)
Adhesion molecules
Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)
Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM1)
E-selectin
Chemokines
CCL2 (MCP-1)
CXCL1 (fractalkine)
CCL5 (RANTES)
Transcription factors
NF- κ B
Toll like receptors
TLR2
TLR4
Profibrotic cytokines
Transforming growth factor beta (TGF- β)
Connective tissue growth factor (CTGF)

- Kronik Sistemik İnflamasyon
 - DM Tip II de vasküler komplikasyonlara katkıda
 - İnsülin direnci ile inflamasyon yanıtı ilişkili :
- NO BİYİYARARLANIMI ↓

Forbes JM and Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93: 137–188.

3. Oksidatif stres



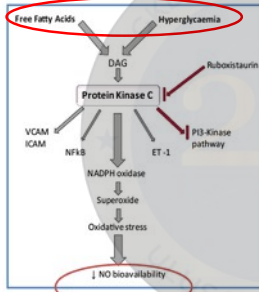
Endotel hücrelerinde peroksinitrit üretimi

NO biyoyararlanımında azalma

- DM TİP II İnsülin rezistansı: PI3-K/Akt yolunda down-regulasyon
- Hiperglisemi: Mitokondriyal dinamikleri değiştiriyor, SOT üretimine katkıda bulunuyor.
- Peroksinitrit; Güçlü oksidan

Roberts and Porter. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2013

4. Protein Kinaz C aktivesinde artma.



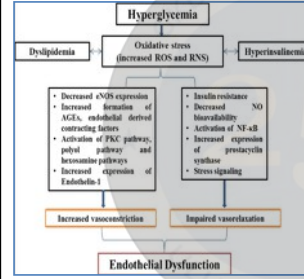
PK C inhibe edilince; DM

Tip II vasküler yatakta

Süperoksit aktivitesini azaltıyor.

VD sağlıyor.

5. Hiperglisemi



- PKC activation,
- Heksosamin yolu aktivasyonu
- Polyoil yolu aktivasyonu
- Gelişmiş glikasyon ürünlerinin formasyonu (AGEs)

Mitokondri iç membranını geçen proton gradienti artışı.

Sonuç: SOT artışı.

6. Epigenetik Mekanizmalar Metabolik Hafıza

- Hipergliseminin kontrolü önceki hipergliseminin indüklediği vasküler komplikasyonları geri döndürür mü?

Metabolik Hafıza

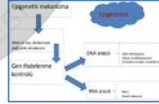
- Diyetetik uyarılar; Hiperglisemi; gen dizisinde değişiklik yapmadan gen ifadesinde (şeker-fosfat omurgada) değişikli yapıyor.

Epigenetik çalışmalarla ;

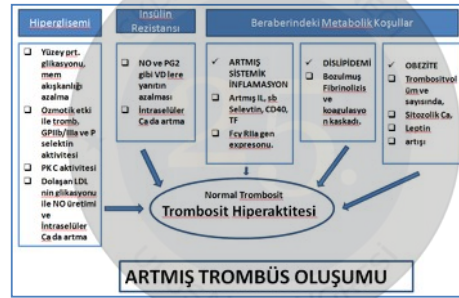
Çevresel faktörlerin geni nasıl ifade ettiği

Tip II DM ve KVH lar arasındaki duyarlı

birliktelikteki yeri

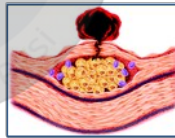
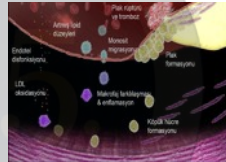
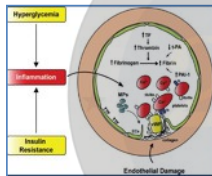


Tip II DM da trombosit hiperaktivitesinden sorumlu faktörler



Kaur et al. Cardiovasc Diabetol (2018) 17:12

Endotel hasarı ve hiperglisemik ataklar ile rüptür süreci



- İnflamatuar mediyatörler intimada kollajen sentezini inhibe eder. Rüptürü kolaylaştırır.

KLİNİKTE koroner endotel hasarını tanımlayan YÖNTEMLER

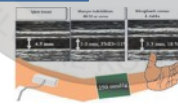
İnvaziv yöntemler

- Koroner Doppler akım ölçümleri
- ✓ İntrakoroner asetilkolin infüzyonuna yanıtın intrakoroner doppler ile ölçümü.

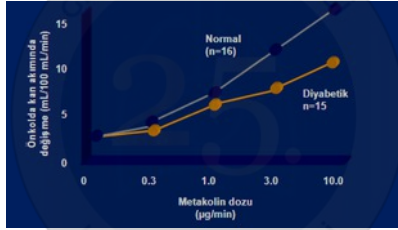
MIOCHOL-E (Acetylcholine Chloride 1%, Electrolyte Diluent)

Non- veya daha az invaziv Yöntemler

- Kolda platismografi,
- Brakiyal arterin reaktif hiperemi sonrası akımla uyarılan vasodilatasyon ölçülmesi, USG
- Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile Koroner Akımın Değerlendir.



DM 'lu hastalarda endotel fonksiyonunda bozulma



Johnstone Mt et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993.

Koroner arterdeki sonuçlarla periferik vasküler fonksiyonlar paralellik gösteriyor mu?

- ☐ Asetilkolinin intrakoroner infüzyonu sonrası epikardial koroner arterlerde oluşan vasodilatasyon ile brakiyal arterdeki akım ile uyarılan vasodilatasyonun korole olup olmadığı araştırıldı.
- Bu çalışmalarda, iki yöntem arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Bu sonuca göre endotel fonksiyon bozukluğu sistemik tutulum gösterdiği kanıtlanmaktadır.

Anderson Tl, et al. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-1241. Takase B, et al. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1535-153.

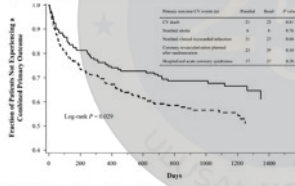
Endotel hasarının biyokimyasal belirteçleri

Endotelin – 1	Vazokonstriktör sentezinde azalma
Trombomodülin	Antikoagulan aktivitede azalma
Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA)	Profibrinolitik aktivitede azalma
Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1)	
E-Selektin, P-Selektin	Lökositlere geçirgenlikte artma, inflamatuvar aktivasyon
ICAM, VCAM	
Hüresel fibronektin	Ekstraselüler matris sentezinde değişiklik
Tip 4 kolajen	
Asimetrik dimetilarginin (ADMA)	Vazodilatasyonda azalma

Kardiyovasküler riskler açısından insülin tedavisinde hedef ? Tokluk vs Açlık glisemisi

Clinical Care/Evidence/Nutrition/Psychosocial Research

Post Hoc Subgroup Analysis of the HEART2D Trial Demonstrates Lower Cardiovascular Risk in Older Patients Targeting Postprandial Versus Fasting/Premeal Glycemia



- ☐ > 65.7 yaş
- ☐ n=115
- ☐ ilk KV olaylarına dek takip

Kardiyovasküler ölüm
Nonfatal MI,
Nonfatal stroke,
Koroner revascularizasyon
Acute coronary syndrome

Hanar Raz et al. *Diabetes Care*, Volume 34, 2011

DM II hastalarda glisemik dalgalanmaların önlenmesi endotel hasarını önüyor

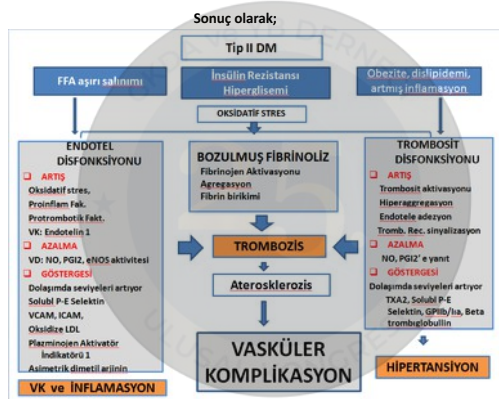
Clinical Study

Effects of Glucose Load and Nateglinide Intervention on Endothelial Function and Oxidative Stress

Group	Control group	Insulin group	Nateglinide group	F12	P-value
Number of patients (N=33)	11 (33%)	11 (33%)	11 (33%)		
FAHSD	Mean: 17.78 ± 3.95 After glucose load: 14.07 ± 3.15 P-value: <0.05	Mean: 15.91 ± 4.48 After glucose load: 11.99 ± 4.17 P-value: <0.05	Mean: 12.34 ± 2.93 After glucose load: 9.42 ± 3.14 P-value: <0.05	0.267	<0.001
NO	Mean: 174.76 ± 42.23 After glucose load: 153.12 ± 40.94 P-value: <0.05	Mean: 153.69 ± 40.67 After glucose load: 133.02 ± 40.23 P-value: <0.05	Mean: 131.17 ± 37.26 After glucose load: 111.17 ± 37.26 P-value: <0.05	0.002	<0.001
ET-1	Mean: 1.81 ± 1.10 After glucose load: 1.68 ± 1.14 P-value: <0.05	Mean: 1.62 ± 1.26 After glucose load: 1.58 ± 1.47 P-value: <0.05	Mean: 1.91 ± 1.79 After glucose load: 2.19 ± 2.08 P-value: <0.05	0.007	0.08
MDA	Mean: 3.61 ± 1.12 After glucose load: 4.03 ± 1.42 P-value: <0.05	Mean: 3.72 ± 1.18 After glucose load: 4.19 ± 1.44 P-value: <0.05	Mean: 3.76 ± 1.19 After glucose load: 4.18 ± 1.45 P-value: <0.05	0.007	0.007
NO2	Mean: 100.76 ± 22.15 After glucose load: 100.61 ± 22.15 P-value: <0.05	Mean: 101.94 ± 22.15 After glucose load: 101.94 ± 22.15 P-value: <0.05	Mean: 101.94 ± 22.15 After glucose load: 101.94 ± 22.15 P-value: <0.05	0.737	<0.001

- ☐ 4 hafta Nateglinide ile tedavi pre vs post ted.
- ☐ n=109
- ☐ Akım aracılı endotel dilatasyon (US)
- ☐ Reaktif hiperemi testi ile Endotel dilatasyon

Wang L et al. *Journal of Diabetes Research*, 2013



Sonuç olarak;

- ❑ Endotel ve trombosit fonksiyon bozukluğundaki bu mekanizmaların anlaşılması, DM' daki vasküler komplikasyonları **önlemek ve yönetmek** açısından temeldir.

