Derleme / Review

DOI: 10.14235/bas.galenos.2017.2145
Bezmialem Science 2019;7(1):52-7

Diyabet, Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu

Diabetes, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction

Zeynep ÖZTÜRK

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik hastalarda en sık görülen morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabette endotel disfonksiyonunda oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres durumlarında, serbest oksijen radikalleri insülin direncini artırıp pankreas beta hücrelerini de etkileyebilir. Diyabetin patogenezinin anlaşılmasında çeşitli deneysel modeller hayvanlarda oluşturulmakta olup özellikle yağlı diyet içerenler, insülin direnci oluşturduğundan tip 2 diyabeti en iyi taklit eden modellerdir. Diyabette lipid peroksidasyonunda da bir artış olduğu bilinmektedir. Bu durum yine oksidatif stresle ilişkilidir. Diyabette endotel disfonksiyonu, vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon arasında dengesizlikle kendini gösterir. Büyük boy arterlerde nitrik oksit, endotele bağlı gevşemede ana rolü üstlenmektedir. Nitrik oksidin anormal üretimi ya da yanıtı diyabette görülen vasküler ve endotel disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres, nitrik oksit düzeylerini azaltır ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olur. Bu nedenle son yıllarda diyabetik komplikasyonların tedavisine yönelik araştırmalar antioksidan maddelere odaklanmıştır. Tedavide amaç oksidatif stresi, lipid ve glikoz düzeylerini düşürmektir. Böylelikle endotel disfonksiyonu iyileştirilip diyabete bağlı vasküler komplikasyonların önüne geçilebilir.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan, diyabet, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the most common causes of morbidity and mortality in diabetic patients. Oxidative stress plays an important role in diabetic endothelial dysfunction. Under conditions of oxidative stress, free oxygen radicals may increase insulin resistance and affect pancreatic beta cells. Several experimental animal models to understand the pathogenesis of diabetes mellitus have been developed, and the model including high fat diet which leads to insulin resistance is the best animal model to mimic type 2 diabetes mellitus. In diabetes mellitus, it is well known that there is an increase in lipid peroxidation. This condition is also associated with oxidative stress. Endothelial dysfunction creates imbalance between vasoconstriction and vasodilatation. In large arteries, nitric oxide plays a main role in endothelium-dependent vasodilatation. Abnormal production or response of nitric oxide contributes vascular and endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Oxidative stress reduces the levels of nitric oxide and diminishes endothelium-dependent vasodilatation. Therefore, in recent years, the studies to treat the diabetic complications have focused on antioxidant agents. The goal of the treatment is to decrease oxidative stress, as well as lipid and glucose levels. Thus, endothelial dysfunction may be ameliorated and diabetic vascular complications can be avoided.

Keywords: Antioxidant, diabetes, endothelial dysfunction, oxidative stress

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeynep ÖZTÜRK, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: dr.zeyneb@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7186-0775

Geliş Tarihi/Received: 19.08.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 18.12.2017

Cite this article as: Öztürk Z. Diabetes, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction. Bezmialem Science 2019;7(1):52-7.

©*Telif Hakkı 2019 Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi*
Bezmiâlem Science, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Diyabet sık görülen kronik seyirli bir metabolik hastalık olup karbonhidrat, yağ, protein ve elektrolit metabolizmasında bozukluklara yol açar. Kronik hiperglisemiyle seyreden, pankreastan insülin salgılanmasının eksikliği veya insülin etkisinin yetersizliği sonucu oluşan bir sendrom olarak da tanımlanabilir (1).

Diyabette insülinin kana salınımında azalma, kan glikozunun kullanımında azalma ve glikoz yapımında artma gibi faktörler kan glikoz düzeyinin yüksek kalmasına neden olabilir. Diyabette dolaşımdaki kanın glikoz seviyesinin yüksek olduğu düşünülürse, kalp ve damarlar başta olmak üzere, aslında tüm organ ve sistemleri ilgilendiren bir patoloji söz konusudur. Böbrek yetmezliğinin, erişkin körlüklerin ve travma dışı alt ekstremite ampütasyonlarının başta gelen nedeni, gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalara göre diyabettir (2).

Diyabetin tüm tiplerinde ana bulgu hiperglisemi olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan mekanizma farklıdır. Diyabet genel olarak tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir (3). Tip 1 diyabet insülin salgılanmasında eksiklikle karakterize olup pankreas B hücrelerinin viral bir hasar, toksik veya otoimmün yıkımı nedeniyle gelişmektedir. Diyabet olgularının %10 kadarını oluşturan bu tip, juvenil diyabeti olarak da bilinir ve gelişme olasılığı ikinci dekadda artar (4). Tip 2 diyabet, glikoz seviyelerine oranla yetersiz insülin sekresyonu ve periferal hedef dokuların insüline olan direnci ile karakterize edilmekte ve genellikle beta hücre fonksiyonunun kaybı ile gerçekleşmektedir. Hedef hücrelerdeki mevcut insülin reseptörlerinin sayısındaki bir azalma, insüline yanıtın olmamasına neden olabilir (5,6).

Diyabetin sınıflaması, etiyolojisi ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla sürekli yenilenmektedir. İki ana diyabet tipinin dışında Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında malnütrisyonla ilişkili diyabet, bazı koşullar ve sendromlarla beraber olan diyabet, bozulmuş glikoz toleransı ile beraber olan tip, gebelik diyabeti (gestasyonel diyabet) gibi özel diyabet tipleri de yer almaya başlamıştır (7). Bu özel tipler içerisinde en sık görülen gebelik diyabeti olup tip 2 diyabete benzerdir ve insülin direnciyle ilişkilidir. Gebelerde insülin direnci gebelik hormonları nedeniyle gelişmektedir.

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda yapısal, biyokimyasal ve işlevsel birçok değişiklik oluşur. Akut komplikasyonlar hayati tehlike oluşturabilir. Uzun dönemde oluşan damar patolojileri ise organlarda işlev kaybına neden olur. Erken evrede kan glikozunun kontrol altına alınması ile vasküler komplikasyonların ilerlemesi engellenebilir; koroner arter hastalığı, diyabetik nefropatinin önüne geçilebilir (8).

Deneysel Diyabet Modelleri

Deneysel hayvan modelleri, hastalıkların oluşum mekanizmalarının incelenmesi, hastalıktan korunma ve tedavi olanaklarının araştırılması için kullanılan yöntemlerdir. İlaç araştırmalarında *in vivo* deneylerin bir kısmı, mümkünse temsili hayvan modellerinde yapılır. Bazı modeller hayvanın diyetini değiştirmek veya toksik maddelerle belirli hedef organlarda lezyon yapmak suretiyle yapılır. Deneysel diyabet de pankreotektomi ya da pankreasın beta hücrelerinin tahrip edilmesiyle yapılabilmektedir. Hayvanlarda deneysel diyabet oluşturmak için fare, sıçan, tavşan, kobay, hamster, maymun, domuz, köpek ve kedi gibi deney hayvanları kullanılabilmektedir (Resim 1 ve 2). Deneysel diyabet, kimyasal ajanlarla (9,10), spontane olarak (11,12) veya virüs aracılığıyla (13) yapılabilmektedir. Günümüzde tanımlanmış pek çok deneysel hayvan modeli olmakla beraber bu modellerin hiçbiri insan diyabetine tam olarak eş değer tutulamaz.

Obezitenin hızla artmasıyla dünya genelinde diyabet hastalığında da önemli bir artış olmuştur ve tip 2 diyabet bunların %95'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle tip 2 diyabet tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar geliştirmek ve daha iyi yöntemler bulmak gerekmektedir. Tip 2 diyabete bağlı komplikasyonların, risklerin önüne geçmek için deneysel çalışmalar yapılmakta ve bu yolla vasküler ve nöronal lezyonların patogenezi, terapötik ajanların etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bu konuda çeşitli hayvan çalışma modelleri de bulunmasına rağmen, genellikle bunlar tip 2 diyabetin seyri ve insandaki kliniğiyle pek uyum sağlamamaktadır. Bu nedenle araştırmacılar tip 2



Resim 1. Tedavi almamış diyabetik sıçan dış görünüşü, belirgin kilo kaybı ve gözde katarakt oluşumu



Resim 2. Normal sıçan dış görünüşü

diyabet için yeni hayvan modelleri ya da kombine modeller oluşturma gayreti içerisindedirler. Başarılı bir model ucuz, kolay uygulanabilir ve tip 2 diyabet tedavisine yönelik, pratik olarak kolay test edilebilir parametreleri içermelidir.

Tip 2 diyabetin önemli bir özelliği olan insülin direnci oluşturulmasında yüksek yağ içerikli diyetin [high fat diet (HFD)] oldukça iyi bir yol olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalar sıçanlarda HFD ile beslenmenin net olarak hiperglisemi ya da diyabet oluşturmasa da insülin direnci oluşturduğunu bildirmektedir (14-17). Streptozotosin (STZ), deneysel diyabet oluşturmak üzere hayvanlarda en çok kullanılan ajandır. STZ, pankreas β hücrelerinde ölüme neden olur. STZ yüksek dozlarda insülin salınımını şiddetli olarak bozar ve tip 1 diyabete benzer bir tablo oluşturur. STZ'nin düşük dozlarının ise insülin salınımında ılımlı bir bozulmaya neden olduğu bilinmektedir ve bu da tip 2 diyabetin geç dönemiyle benzerlik göstermektedir (18-20).

Tüm bunlardan yola çıkılarak, HFD ve bunu izleyen düşük doz STZ uygulamasına yönelik, tip 2 diyabetin metabolik karakteristikleri ile hastalığın doğal seyrine uygun yeni bir sıçan modeli oluşturulmaya çalışılmıştır. Son yıllarda bu model ile yapılan diyabet çalışmaları oldukça fazladır (14,18-21).

Bu kombinasyonun dışında tekrarlı düşük doz STZ uygulamasının yapılabileceğini bildiren çalışmalar da vardır. Diyabet oluşturulmak üzere çalışılan sıçanlarda, tek yüksek doz STZ uygulaması yerine tekrarlı düşük doz STZ uygulamasının beta hücrelerinde kademeli ve otoimmün bir yıkıma yol açıyor olabileceği bildirilmiştir (21-23).

Diyabet ve Oksidatif Stres

İnsan hayatı için oksijen çok önemli ve gerekli olmasına karşın, ekzojen ve endojen bazı reaktif oksijen türleri organizmaya zarar verme potansiyeline sahiptir (24). Pek çoğu serbest radikal olan reaktif oksijen türleri kimyasal reaktivitesi yüksek oksijen formlarıdır. Oksijenin dış yörüngesine bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron eklenmesiyle oksijen, serbest oksijen radikaline (SOR) dönüşür. Bu bileşikler de son yörüngelerinde ortaklanmamış elektron içerdikleri için kolayca diğer moleküllerle reaksiyona girerek onları tahrip edebilen bileşikler oluşturur ve organizmada çok etkili bir hasar meydana getirir (25). Protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar verebilir. Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır (26).

Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler gibi birçok etmen kaçınılmaz bir şekilde oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu radikallerin başlıcaları; tekli oksijen, süperoksit anyonu, hidroksi, peroksi ve alkoksi radikalleridir. Reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşılık vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Oksidan kaynaklar ve antioksidan savunma sistemleri

Oksidanlar	Antioksidan savunma
Sigara dumanı	Süperoksid dismutaz
Çevre kirleticiler	Katalaz
Radyasyon	Glutatyon peroksidaz
Karsinojenler	Glutatyon
Pestisidler	Selenyum
Egzersiz	E vitamini
Ateşli hastalıklar	C vitamini
İskemi	Ubikinon
Çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin diyet	Ürik asit
	β-karoten ve diğer karotenoidler

Serbest radikallere bağlı oluşan oksidasyon olaylarını engelleyen, serbest radikalleri stabilize etme yeteneğindeki maddeler antioksidan olarak adlandırılmaktadır (27). Antioksidanlar mekanizmalarına göre, primer ve sekonder antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer antioksidanlar; radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Bu kategoride yer alan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmak suretiyle bir hücresel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedir (24). Sekonder antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran E vitamini, C vitamini, bilirubin, ürik asit ve polifenoller gibi bileşiklerdir.

Diyabetik komplikasyonların gelişiminde oksidatif stres önemli bir mekanizma olarak tarif edilmektedir (28). Serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu dengeye oksidatif stabilite denir. Oksidatif stabilitenin bozulduğu durumlarda organizma, serbest radikallerden etkilenmektedir. Serbest radikallerin ortadan kaldırılma hızında bir düşme ya da oluşum hızında artma buna neden olabilir. Oksidatif stres denilen bu durum antioksidan savunma mekanizması ile serbest radikal oluşumu arasındaki önemli dengesizliği göstermekte olup doku hasarıyla sonuçlanmaktadır.

Diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalar, non-enzimatik glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, enflamatuvar mediatörlerin düzeyleri, antioksidan savunma sistemindeki değişiklikler sonucu oluşan doku hasarıdır (29).

Hiperglisemide hücre içerisinde serbest radikaller üretilmektedir. Pankreas beta hücreleri, oksidatif strese en duyarlı yapılardan biridir ve burada oluşan hasarın hipergliseminin toksik bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Pankreas adacık hücrelerinde glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz gibi antioksidan

enzimlerin ekspresyonları, diğer dokularla karşılaştırıldığında en düşük düzeydedir (30). STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlarda, bir oksidatif hasar endeksi olarak yaygın kullanılmakta olan malondialdehid (MDA) ile glutatyon peoksidaz seviyelerinin karaciğer, böbrek ve mitokondrilerde arttığı bildirilmiştir. Diyabetik ratların böbreklerinde de MDA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.

Hidrojen peroksit, yüksek reaktiviteye sahip bir reaktif oksijen türü ürünü olan hidroksil radikaline dönüşmektedir. Diyabette insülin reseptör sinyal yolağında ve sinyal transdüksiyonu üzerinde hidroksil radikalinin önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir (31).

Yapılan çeşitli hücre kültürü çalışmalarında, endotel ve düz kas hücreleri yüksek konsantrasyonda glikoz içeren bir ortamda inkübe edildiğinde serbest radikal oluşumu gözlenmiştir (30). Deneysel diyabet modeli oluşturmak üzere kullanılan STZ'nin de pankreası harap ederken oksidatif stres oluşturduğuna ve nitrik oksit (NO) yanıtlarını bozarak diyabete yol açtığına dair kanıtlar vardır (31).

Yalnızca kan şekeri yüksekliği değil, kanda trigliserid düzeylerinin de yüksek olmasının diyabetik komplikasyonlar açısından önemli bir risk olduğu düşünülmektedir (32). Lipid peroksidasyonunun bu ilişkide önemli olduğu husunda görüş birliği vardır. Diyabette çeşitli dokularda lipid peroksidasyonunun arttığına dair kanıtlar vardır. Lipid peroksidasyonu, enzimatik olarak lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden ya da serbest radikaller etkisi ile endotelyal ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden non-enzimatik yolla oluşabilir.

Bunun yanı sıra vasküler komplikasyonları gelişmiş diyabetik olgularda, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunda da hiperglisemiye bağlı bir artış gösterilmiştir. Bunlara ek olarak protein oksidasyonu da gösterilmiş olup özellikle miyelin, elastin ve kolajende gerçekleşen oksidasyon olayları sonucunda ateroskleroz, katarakt, anjiyopati ve nefropati gibi diyabetik komplikasyonların oluştuğu düşünülmektedir (33).

Diyabet ve Endotel Disfonksiyonu

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabete bağlı damarlarda meydana gelen bu değişimler, tutulan damarın büyüklüğüne göre, mikro veya makroanjiyopati olarak adlandırılır. Böbrek damarlarının tutulumuna renal mikroanjiyopati denir ve diyabetik nefropatide önemli rol oynar. Aynı şekilde retinal mikroanjiyopati de diyabetik retinopatiye, vaso nervorumların mikroanjiyopatisi ise diyabetik nöropatiye sebep olur. Diyabetik hastalardaki makroanjiyopati ise aterosklerozun ileri bir şekli olup; koroner, karotis ve periferik arterleri etkileyerek miyokard enfarktüsü riskini artırır, inme ve diyabetik ayak gelişimine neden olur (34).

Diyabette gelişen mikrovasküler anjiyopatilerde en önemli etken yüksek kan şekeridir (35). Bunun yanı sıra obezite, tansiyon yüksekliği, sigara, hiperkolesterolemi, dislipidemi gibi faktörler de mikroanjiyopatiye neden olabilmektedir. Makroanjiyopatide ise kan şekeri yüksekliğinden ziyade mikroanjiyopatiye de neden olabilen diğer risk faktörleri ön plana çıkmaktadır. Bu risk faktörleri enflamasyon ve endotel disfonksiyonuna ve bunun sonucu olarak damar duvarında ilerleyici bir hasara yol açar. Mikro ve makroanjiyopati oluşumunda endotel disfonksiyonunun öneminin ortaya konmasını takiben yapılan çalışmalar bu konuya odaklanmıştır (36).

Endotel, basitçe damar iç katmanı olup, damar fonksiyonlarının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Endotelin herhangi bir nedenle oluşan hasara bağlı fonksiyon görememesine endotel disfonksiyonu denir (37). Hiperkolesterolemi, dislipidemi, sigara kullanımı ve diyabet gibi faktörler endotel disfonksiyonuna neden olabilecek risk faktörleri arasındadır. Diyabetik olgularda gelişen retinopati, nefropati ve ateroskleroz endotel disfonksiyonuyla ilişkilidir.

HFD, hiperkolesterolemi oluşturarak arter duvarlarında kolesterol depolanmasına yol açabilir. Yağlı dejenerasyon (ateroz) ve damar daralması (skleroz) birlikteliğinin bir sonucu olarak ateroskleroz oluşmaktadır. Aterosklerozun endotele bağlı vazodilatasyonu bozduğu deneysel hayvan modellerinde (38) ve insanlarda (39) gösterilmiş olup vazokonstrüksiyona ve damar spazmına yol açabileceği düşünülmektedir. Pek çok çalışma vasküler gevşeme yanıtının endotelden kaynaklanan relaksasyon faktörü (EDRF) aracılığıyla olduğunu göstermiştir (40). Daha sonraları EDRF'nin NO ile aynı madde olduğu bildirilmiştir (41).

Endotel disfonksiyonunun patofizyolojisi karmaşıktır ve çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşabilir. Bu mekanizmalardan belki de en önemlisi endotelden NO salınımında azalmadır. NO endotelden salınan en önemli vazodilatatör maddedir. Vazodilatasyon yanında düz kas hücrelerinin büyümesini ve enflamasyonu inhibe eder, aynı zamanda antiagregan etkileri de vardır. NO düzeylerinde azalmanın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Bu durum endotelyal NO sentetaz (eNOS) enziminin aktivitesinin azalmasından veya NO'nun biyolojik aktivitesinde azalmadan kaynaklanabilir. SOR'ların NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna neden olduğu, bu sitotoksik oksidanın da proteinlerin nitrasyonu yoluyla hücresel proteinlerin fonksiyonunu bozarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir. Peroksinitrit, LDL'nin oksidasyonuna yol açarak proaterojenik rol oynar. Aynı zamanda eNOS'un kofaktörü olan tetrahidrobiopterin ile etkileşerek eNOS aktivitesini azaltır. Oksidatif stres artışı eNOS enziminin redüktaz fonksiyonunu aktif hale geçirerek daha fazla SOR oluşumuna neden olur. SOR da damar duvarında proenflamatuvar olayları başlatır. SOR, adezyonu (vasküler hücre adezyon molekülü ve interselüler adezyon molekülü) ve kemotaktik molekülleri (makrofaj kemotaktik peptid) artırır. Enflamasyonun başlaması NO'nun aktivitesini azaltır. C-reaktif proteinin de eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (42).

Oksidatif stres, NO düzeylerini azaltır ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olur. Kronik renal yetmezlikli hastalarda da oksidatif stres belirteçlerinin endotel fonksiyonlarının bozulmasıyla arttığı gösterilmiştir. SOR'un

ayrıca apoptozise yol açarak endotel hasarını tetiklediği düşünülmektedir (42).

NO azalmasına yol açan bir diğer mekanizma eNOS enziminin endojen kompetetif inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerindeki artıştır. ADMA protein katabolizması sırasında ortaya çıkan bir üründür, böbrekler yoluyla veya sitrülline metabolize edilerek elimine edilir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda eNOS inhibisyonunun artmış plazma ADMA düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir**.** Hiperkolesterolemik bireylerde ADMA düzeylerindeki artış ile endotele bağımlı vazodilatasyon arasında negatif korelasyon bulunmuş, eNOS enziminin substratı ve ADMA'nın kompetetif inhibitörü olan L-arjinin infüzyonunun endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (42).

Diyabette endotel disfonksiyonu, vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon arasında dengesizlikle kendini gösterir. Büyük boy arterlerde NO, endotele bağlı gevşemede ana rolü üstlenmektedir. NO'nun anormal üretimi ya da yanıtı diyabette görülen vasküler ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır.

NO, NO sentaz (NOS) aracılığıyla, L-arjinin amino asidinin guanido nitrojeninin oksitlenmesi sonucu oluşur. Stabil olmayan bir madde olup nitrit ve nitrata indirgenir. Sentez için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, kalmodulin, oksijen ve kofaktör olarak hem, flavin, mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahidrobiyopterin gereklidir. NO sentezine aracı olan NOS enziminin nöronal, endotelyal ve immünolojik olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Bunlardan nöronal ve endotelyal izoformlar, yapısal NOS şeklinde isimlendirilmiştir (43).

Hiperglisemi, NO oluşumu ve fonksiyonunu etkiler; ayrıca süperoksit oluşumunu artırmaktadır. Diyabette endotel disfonksiyonuna süperoksit ve NO üretimi arasındaki dengesizliğin yol açtığı düşünülmektedir (44). Süperoksit, NO'yu peroksinitrite dönüştürerek inaktive eder; böylelikle NO oluşumunu ve biyoyararlanımını azaltır. Diyabetin vasküler komplikasyonlarının tedavisinde hedef, NO oluşumu ve biyoaktivitesini artırmak ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltmak olmalıdır.

Diyabetik sıçanlarda koroner arterlerde, asetilkolinle oluşan damar gevşemesindeki düşüşlerin, plazma NO seviyelerinde ve eNOS protein ekspresyonundaki azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (45). STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların torasik aortlarında benzer bir sonuç elde edilmiştir (20). Endotel NOS, endotelde NO sentezini sağlamaktadır. İnsülin rezistansı olan diyabetik sıçanlarda endotelde NO sentezi ve vazodilatasyon önemli ölçüde bozulmuştur. Diyabetik sıçanlarda eNOS ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Sonuç

Diyabete bağlı vasküler komplikasyonların gelişiminden endotel disfonksiyonu sorumludur. Endotel disfonksiyon gelişimi, oksidatif stres ve buna bağlı oluşan bir patolojik sürecin sonucudur. Oksidatif stres kaynaklarını azaltmak ve antioksidan tedaviler diyabette endotel disfonksiyonu gelişimini önleyerek ağır komplikasyonların önüne geçmede yardımcı olabilir. Yeni tedavi alternatiflerinin oluşturulabilmesi açısından fizyopatolojik sürecin iyi bilinmesi önem taşımakta olup bu konuda hem deneysel hem de epidemiyolojik çalışmalara gereksinim oldukça fazladır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Larner J. Insulin and oral hypoglysemic drugs, glucagon. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editors. Goodman and Gilmans the pharmacological basis therapeutics. New York: MacMillan Publ. Comp; 1985.p.1490-516.
2. Özata M, Yöntem A. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. 1st ed. Istanbul: Istanbul Medikal; 2006.
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25:1551-6.
4. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1998.
5. Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. Insulin teatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. Diabetes Care 1982;5:353-63.
6. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes Care 1994;17:30-6.
7. Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. Acta Med Austriaca 2004;31:156-7.
8. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 1988;62:1109-12.
9. Dunn JS, Duffy E, Gilmour MK, Kirkpatrick J, McLetchie NGB. Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets. J Physiol 1944;103:233-43.
10. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin diabetic rats. J Ethnopharmacol 2000;72:69-76.
11. Kohnert KD, Axcrona UM, Hehmke B, Klöting I, Sundler F, Ahrén B. Islet neuronal abnormalities associated with impaired insulin secretion in type 2 diabetes in the Chinese hamster. Regul Pept 1999;82:71-9.
12. Chang AY, Perry CS. Acid glycohydrolase in Chinese hamster with spontaneous diabetes: iv. Diabetes and line dependent variation in plasma enzyme activity. Diabetologia 1978;15:423-9.
13. Ejrnaes M, Von Errath MG, Christen U. Cure of chronic viral infection and virus-induced type 1 diabetes by neutralizing antibodies. Clin Dev Immunol 2006;13:67-77.
14. Sahin K, Onderci M, Tuzcu M, Ustundag B, Cikim G, Ozercan IH,

et al. Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. Metabolism 2007;56:1233-40.

15. Zhao S, Chu Y, Zhang C, Lin Y, Xu K, Yang P, et al. Diet-induced central obesity and insulin resistance in rabbits. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 2008;92:105-11.
16. Tanaka S, Hayashi T, Toyoda T, Hamada T, Shimizu Y, Hirata M, et al. High-fat diet impairs the effects of a single bout of endurance exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle. Metabolism 2007;56:1719-28.
17. Flanagan AM, Brown JL, Santiago CA, Aad PY, Spicer LJ, Spicer MT. High-fat diets promote insulin resistance through cytokine gene expression in growing female rats. J Nutr Biochem 2008;19:505-13.
18. Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, Claypool MD, Pinkett JG, Gadbois TM, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. Metabolism 2000;49:1390-4.
19. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res 2005;52:313-20.
20. Ozturk Z, Gurpinar T, Vural K, Boyacıoglu S, Korkmaz M, Var A. Effects of selenium on endothelial dysfunction and metabolic profile in low dose streptozotocin induced diabetic rats fed a high fat diet. Biotech Histochem 2015;90:506-15.
21. Ozturk Z. High-fat diet and low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes: a methodological critique. Appl Med Res 2016;2:41-2.
22. Kannan Y, Tokunaga M, Moriyama M, Kinoshita H, Nakamura Y. Beneficial effects of troglitazone on neutrophil dysfunction in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetic mice. Clin Exp Immunol 2004;137:263-71.
23. Howarth FC, Qureshi A, Shahin A, Lukic ML. Effects of single high-dose and multiple low-dose streptozotocin on contraction and intracellular Ca2+ in ventricular myocytes from diabetes resistant and susceptible rats. Mol Cell Biochem 2005;269:103-8.
24. Diplock A. Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, Belgium, 1998;59.
25. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. Methods Enzymol 1990;186:1-85.
26. Meydani M. Antioxidants and cognitive function. Nutr Rev 2001;59:75-82.
27. Elliot JG. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. Food Tech 1999;53:46-8.
28. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. Diabetes Care 1996;19:257-67.
29. King GL, Banskota NK. Mechanism of diabetic microvascular complications. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. Philedephia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 634-48.
30. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative street in type 2 diabetes. Diabetes 2004;53:119-24.
31. Houslay MD. 'Crosstalks': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. Eur J Biochem 1991;195:9-27.
32. Battist WP, Palmisano J, Keane WF. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. Clin Chem Lab Med 2003;41:1174-81.
33. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and Pathology of Radical-mediated Protein Oxidation. Biochem J 1997;324:1-18.
34. Dillmann WH. Diabetes and thyroid- hormone induced changes in cardiac function and their molecular basis. Annu Rev Med 1989;40:373-94.
35. Duby JJ, Campbell RK, Seter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy:an intensive review. Am J Health Syst Pharm 2004;61:160-73.
36. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. Free Radic Biol Med 1994;16:383-91.
37. Endemenn DH, Schriffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004;15:1983-92.
38. Jayakody RL, Thomson AB, Kappagoda CT. Cholesterol feeding impairs endothelium dependent relaxation of rabbit aorta. Can J Physiol Pharmacol 1985;63:1206-9.
39. Förstermann U, Mügge A, Alheid U, Haverich A, Frölich JC. Selective attenuation of endothelial mediated vasodilation atherosclerotic human coronary arteries. Circ Res 1988;62:185-90.
40. Furchgott RF. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1984;24:175-97.
41. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-6.
42. Altan N, Sepici-Dincel A, Koca C. Diabetes mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem 2006;31:51-6.
43. Takahashi Y, Nakano T, Wakabayashi I. Increased induction of inducible nitric oxide synthase expression in aortae of type 2 diabetes rats. J Pharmacol Sci 2008;107:190-200.
44. Srinivasan S, Hatley ME, Bolick DT, Palmer LA, Edelstein D, Brownlee M, et al. Hyperglycaemia-induced superoxide production decreases eNOS expression via AP-1 activation in aortic endothelial cells. Diabetologia 2004;47:1727-34.
45. Tawfik HE, El-Remessy AB, Matragoon S, Ma G, Caldwell RB, Caldwell RW. Simvastatin improves diabetes-induced coronary endothelial dysfunction. J Pharmacol Exp Ther 2006;319:386-95.