

## NİTRİK OKSİTİN DİABET PATOGENEZİ VE KOMPLİKASYONLARINDAKİ ROLÜ

Pelin Arıbal Kocatürk\*

### ÖZET

Vasküler dinlenme tonüsünün önemli aracısı olan nitrik oksit (NO) endotelial hücrelere ve makrofajlara ek olarak vücudun pek çok hücresinden köken alarak farklı aracı roller üstlenir. Diabetes Mellitus (DM) sendromunda NO makrofajların rol aldığı sitotoksik aktivite ve sitokin etkileri ile oluşan pankreas adacık hücre harabiyetine aracılık eder. Diğer yandan da kronik hiperglisemi sırasında oluşumu hızlanan ileri glikozilasyon ürünleri tarafından NO'nin hem vazodilatasyon oluşturu hemde antiproliferatif etkilerinin önlenmesi diabetin komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir rol alır.

**Anahtar kelimeler:** NO, DM, glikozilasyon.

### SUMMARY

#### *The Role of Nitric Oxide in The Pathogenesis and Complications of Diabetes Mellitus*

Nitric Oxide (NO) is an important mediator in the regulation of vascular tone. In addition to endothelial cells and macrophages, a variety of other cell types produce NO as a multifunctional mediator. In Diabetes Mellitus (DM) syndrome, NO mediates the cytotoxic activity of macrophages and also the cytokine effects on the pancreas islet cell destruction. On the other hand, during chronic hyperglycemia, accelerated formation of advanced glycosylation end products (AGEs) inactivates the vasodilatory and antiproliferative effects of NO, hence contribute to the pathogenesis of diabetic complications.

**Key words:** NO, DM, glycosylation.

### NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO)'in tonik olarak endotelial hücrelerden salındığı ve normal vasküler dinlenme tonüsü için önemli bir aracı olduğu kanıtlanmıştır, EDRF'nin aktif ögesini oluşturan bir serbest radikaldir. Son çalışmalar NO'nin endotele bağımlı gevşemeden sorumlu olmasından başka intersellüler aracı rolü olduğunu, vasküler tonusu, beyin fonksiyonlarını, platelet adezyonunu regüle ettiğini ve kimi zaman da bir serbest radikal olarak etkidiğini göstermiştir (1, 2). Arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile eşit miktarlarda sitrüllin ve NO sentezlenir, NOS bu reaksiyonlarda arjinin, NADPH, tetrahidrobiopterin, flavin adenin nükleotid, redükte glutasyon ve kalmodüline gereksinim duyar (2, 3). Nitrik oksit sentaz esas olarak iki gruba ayrılır; NOS'ın "Constitutive" formu kalsiyuma bağımlıdır, endotelial hücrelerden fizyolojik stimuluslarla salınır; bu

faktör, subendotelial alanı geçerek düz kas hücrelerinin guanilat siklazını aktive eder; intrasellüler siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyeleri artarak düz kas gevşemesine ve vazodilatasyona sebep olur. "Inducible" NOS ise esas olarak makrofajlarda bulunur kalsiyumdan bağımsızdır, stimülasyonu takiben çok büyük miktarda salınıp hücre yapılıarda harabiyete ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. Bu iki NOS tipi aynı hücrede beraber de bulunabilirler (3, 4)

### NİTRİK OKSİTİN DİABET PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Makrofajlar ve vasküler endotelial hücrelere ek olarak birçok farklı hücre tipleri, örneğin, hepatik hücreler, renal mezangial hücreler, pankreatik adacık hücreleri, beyin astrositleri, granüllü hücreler, plateletler ve mikroglialar NO üretirler (3, 5).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

Nitrik Oksit (NO)'in tümör hücrelerine, parazitlere, virüslere ve intrasellüler bakterilere karşı immün hücrelerin en büyük savunma molekülü olduğu bilinmektedir (4, 5). Nitrik oksit muhtemelen makrofajların rol oynadığı sitotoksik ve antimikrobiyal aktivite içinde rol alır. Aynı zamanda yüksek Nitrik oksitin miktarı sağlıklı dokuya da haraplayıcı etkiyebilir. Nitrik oksit'in hücre harabiyetini birçok mekanizmalarla yaptığı saptanmıştır, örneğin, NADH:ubikinon oksidoredüktaz, süksinat:ubikinon oksidoredüktaz, ve akonitaz gibi demirsülfür içeren enzimleri inhibe eder, DNA replikasyonunda, mitokondriyal respirasyonda, ve/veya Krebs siklüsünde fonksiyon gören enzimlerle etkileşir, hücrenin ATP ve nikotinamid dinükleotid kapsamını azaltır yada superoksit anyonu ile birleşerek lipid peroksidi edici radikal peroksinitriti oluşturarak hücre membranını harap eder (2, 5). Nitrik oksit, tek başına da insülin sekresyonu regülasyonuna katkıda bulunur (2, 6). Sitokinler NO sekresyonunun indükleyicilerindedir. Birçok çalışmada sitokinlerle başlatılan NO üretiminin normal hücrelere de harabiyet verebileceği gösterilmiştir. Bazı patojenik sitokin etkilerine NO aracılık eder, buna örnek olarak tümör nekroze edici faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) verilebilir (4). Ayrıca, adacık hücreleri oksijen radikallerinin toksik hareketlerine ve bazı sitokinlere, özellikle IL-1'e duyarlıdır (4), IL-1'in insülin üreten  $\beta$ -hücreleri üzerine in vitro şartlarda inhibitör ve sitotoksik etkisi olduğu gösterilmiştir. İnterlökin-1'in bu etkisi, TNF- $\alpha$  ile belirgin olarak artar. İnterlökin-1'in in vivo TNF- $\alpha$ 'yı indükleyici etkisi vardır. Tümör nekroze edici faktör- $\alpha$ 'nın da NO'yi indükleyici etkisi vardır (5). İnterlökin-1'in etkisi ile açığa çıkan inhibitör olaylar glukozun bozulmuş mitokondriyal metabolizmasından kaynaklanmaktadır; olayın Krebs siklusunun proksimal kısmındaki bir değişiklikten ortaya çıktığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda IL-1'in izole sıçan pankreas adacıklarında bir süreden sonra NO son ürünlerinden nitriti artırdığı ve artmış NO'in, adacık mitokondriyal fonksiyonlarını Krebs siklus enzimi akonitazın aktivitesini azaltarak bozduğunu gösterir niteliktedir; akonitaz Krebs siklusunun tek demir içeren enzimidir (2). Makrofajlar, ayrıca, özellikle kronik hiperglisemi durumlarında oluşumu hızlanan ve daha sonra detaylı olarak bahsedilecek ileri glikozilasyon son ürünleriyle etkileştiklerinde TNF- $\alpha$ , IL-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'i sekrete ederler (7). Tümör nekroze edici faktör- $\alpha$ , TNF- $\beta$  veya lipopolisakkaritlerin, mürin makrofaj kültürlerinde nitrit ve nitrat oluşumuna yol açtığı

gösterilmiştir. Nitrit ve nitrat oluşumunun aktifleşmiş mürin makrofajlarının sitotoksik efektör fonksiyonlarına bağlı bulunduğu ve bu mekanizmanın da arjinine bağlı olduğu gösterilmiştir. Mürin makrofajlarından arjinin oksidasyon ürünleri sitrullin ve NO olarak belirlenmiştir, NO oksijen varlığında çok çabuk nitrit ve nitrate dönüşür (3). Aktive olmuş makrofajlarca pankreatik adacık hücrelerinin lizisi sağlıklı dokunun inflamatuvar ölümüne örnek teşkil eder.

$\beta$ -hücresi, intrasellüler antioksidan defans sistemini oluşturan major enzimlerden superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazdan fakir olduğundan serbest radikaller için bir hedef oluşturur (8). Bu özellikle tip 1 (insüline bağımlı) diabet patogenezinde kabul görmüştür. Adacık hücrelerinin aktifleşmiş makrofajlarca harabiyetine NO'in aracılık ettiği saptanmıştır. Bu düşünce arjinin ve NOS inhibitörünün yokluğunda adacık hücre yıkımının olmadığını gözlemleyen araştırmacılar tarafından desteklenmiştir. Adacık hücrelerinin spontan olarak NO salan kimyasallar ile kültüründe hızlı hücre ölümü gözlenmiştir. Makrofajlarda "Inducible" NOS tarafından oluşturulan yüksek miktarda NO'in sağlıklı dokuyu haraplayarak otoimmün doku yıkımına katkıda bulunduğu saptanmıştır (4). Yine bir çalışmada, diabetik sıçanlarda  $\beta$ -hücrelerinin öldürülmesi sırasında, IL-1'le başlatılan adacık hücrelerinde NO üretiminin, aktifleşmiş makrofajlardan kaynaklanan NO ile sinerjistik etkiyebileceği söylenmektedir (2).

Ayrıca, kimyasal bir madde olan streptozotosinle meydana gelen Langerhans adacık hücre harabiyetine bağlı olarak gelişen diabette temel mekanizmanın oksidanların oluşumu olduğu da saptanmıştır; burada olay esasen streptozotosinle oluşturulan uygunsuz NO cevabı olarak düşünülmektedir (4, 8). Bank ve Aynedjan adlı araştırmacılar da, streptozotosin verilen diabetik ratlarda kontrollere göre idrar ve plazmada NO ürünlerini (NO<sub>2</sub>-, NO<sub>3</sub>) yükseldiğini saptamışlardır, ancak, bu konu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (9). Diabetojenik ajanların ortaya çıkardıkları olayın mekanizmasında, serbest radikaller ve peroksitler birbiri içine geçmiş gibi gözüktükse de, sonuç olarak kendi rollerinin tam olarak saptanması için NO oluşumu, guanilat siklaz aktivitesi, peroksit regülasyonları ve prostaglandin biyosentezleri arasındaki bağlantının tam olarak açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (8).

## NİTRİK OKSİTİN DİABET KOMPLİKASYONLARINDAKİ ROLÜ

Kronik hiperglisemi, tüm diabette, spesifik komplikasyonların santral başlangıcı için esas faktör olarak saptanmıştır. Her ne kadar genetik faktörler ve hipertansiyonun önemli etkisi olsa da, yinede hipergliseminin süresinin ve boyutunun diabetik mikrovasküler komplikasyonlarda çok kuvvetli etkideği gösterilmiştir (10, 11, 12). Mikroanjiopatinin en önemli risk faktörleri; hastalığın derecesi, süresi ve metabolik kontrolün derecesidir.

Proteinlerin nonenzimatik glikozilasyona girebileceği kabul edilir. Bu olay, glukozun kimyasal olarak, enzim yardımı olmaksızın proteinlerin amino gruplarına tutunmasını kapsar. Glukoz, proteinlerdeki amin gruplarına bağlanarak "Schiff" bazı oluşturur, bu olay saatler içinde gerçekleşir, bunu, günler içinde "Amadori" ürünü oluşması ve ardından da haftalar içinde erken, ara ve ileri glikozilasyon ürünlerinin oluşumu takip eder (Şekil 1).

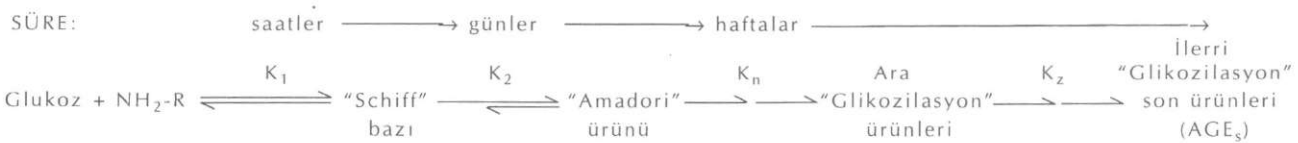
Nonenzimatik glikozilasyon derecesi doğrudan kan şekeri ile ilişkilidir. Bu şekerlerce oluşturulan irreversible modifikasyonun en bilinen örneği, ileri glikozilasyon son ürünleri ("Advanced Glycosylation End Products" [AGEs]) oluşumu ve birikimidir. Kimyasal açıdan hiperglisemi tarafından başlatılan olayda glukoz veya glukoz kaynaklı metabolitler, irreversible olarak uzun yaşamlı ekstrasellüler ve/veya intrasellüler makromolekülleri oluştururlar (1, 7, 13, 14, 15).

Küçük damarlarda ve bazal membranda kollajenin anormal glikozilasyonu, albumin ve immüoglobulin gibi plazma proteinlerinin tutulmasına ve bu da bazal membran kalınlaşması ve mikroanjiopatiye yol açar. Kollajen fibriller arası çapraz bağlar (cross-links) kuvvetlenir, onları ortadan kaldıran lizozomal enzimlerin atağına daha az maruz kalırlar. Sonuçta, glikozilasyon, birçok proteinin işlevini değiştirerek, pekçok geç diabet komplikasyonlarının oluşumuna

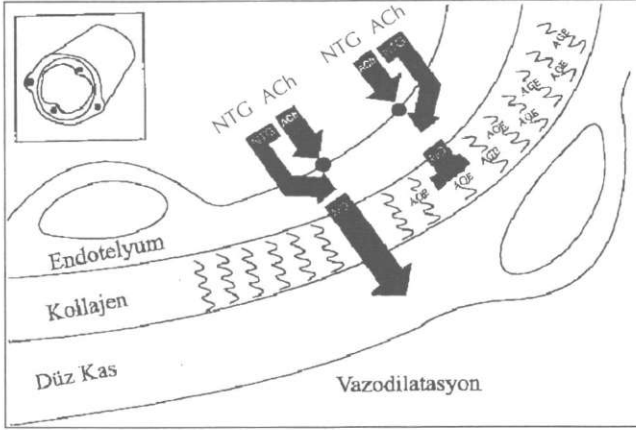
katılır (1, 13, 14, 16). Diabetik nöropatide ilk detaylı çalışmayı yapan Fagerberg, PAS boyası ile intranöral damar duvarlarında kalınlaşma ve hyalinizasyonu göstermiştir. Bu değişiklikler, artmış endotelial hücre turnover'ı veya nonenzimatik glikozilasyona bağlıdır (12). İleri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu, artmış oksijen serbest radikal aktivitesi, azalmış NO aktivitesi, kronik hiperglisemi ve mikrovasküler zedelenme ile bağlantılıdır. İleri glikozilasyonun son ürünlerinin NO'le etkileşip onu baskılayabilecekleri gösterilmiştir. Son çalışmalar kollajen bağlayan AGEs'in kimyasal olarak NO'yi hızlı kimyasal reaksiyonla inaktive ettiğini göstermiştir. Böyle bir etkileşme NO'in düz kas gevşetici aksiyonunu önleyecektir (1, 16). Endotele bağımlı rölaksasyondaki defekt hem deneysel, hem insan diabetlerinin özelliğidir. Kronik hiperglisemi, ilerlemiş glikozilasyon reaksiyonunu ve AGEs depolanmasını arttırmaktadır.

Asetilkolin ve nitrogliserinle birçok çalışma yapılmıştır. Asetilkolin (ACh), endotele bağımlı bir ajandır ve endotelial hücreyi reseptör aracılı mekanizma ile stimüle ederek NO oluşturur. Nitrogliserin (NTG), endotelden bağımsız bir ajandır, NO'yi direkt ve nonenzimatik olarak oluşturur. Her ikisi ile de bozulmuş vazodilatasyon görülmüştür; bu bir postendotelial etkidir, subendotelial kollajende biriken aşırı AGEs'lerle tutarlı olduğu bulunmuştur (16, 17, 18).

Hem tip I, hem tip II Diabetes Mellitus (DM)'da ACh ve NTG'e karşı azalmış yanıt; EDRF sentezinde azalmaya; NO'in hızlanmış inaktivasyonuna, oksijen kökenli serbest radikallerin fazlalığına, AGEs ürünleri oluşumuna, kalınlaşmış bazal membran gibi bariyerlere; vazokonstriktör maddelerin yapım ve salınımına, örneğin, endotelin-1 seviyesi ve vazokonstriktör prostanooidlerin artışına; sinyal transduksiyonunda bozulmaya, inhibitör G proteinlerinin ekspresyonunun azalmasına, azalmış fosfoinositol metabolizmasına, protein kinaz C (PKC)'nin artmış aktivasyonuna bağlı olabilir (17).



Şekil 1 : Erken, ara ve ileri glikozilasyon ürünlerinin oluşum süreleri. NH<sub>2</sub>-R protein (R)'in α- veya ε-amino gruplarını göstermektedir (Bucala R, Tracey KJ, Cerami A; 1991).



**Şekil 2 :** Endotelyum altında, matrikse bağlı ileri glikozilasyon son ürünleri (Advanced glycosylation end products; AGEs) tarafından nitrik oksit (NO)'in inaktivasyonu. Nitrik oksit endotel hücrelerinden asetilkolin (ACh)'le stimülasyonu takiben enzimatik olarak ve nitrogliserin (NTG) gibi ilaçlarla stimülasyonu takiben nonenzimatik olarak meydana gelir. Ekte görülen arteriyolün enine kesitidir (Bucala R, Cerami A, Vlassara H; 1995).

Bu konuda en çok üzerinde durulan düşünce AGEs ile NO inhibisyonudur. Nitrik oksit aksiyonunun anatomik yolunda araya subendotelial kollajen tabakası girerek intimal endotelial hücreleri, medianın düz kas hücrelerinden ayırır. Yapılan çalışmalar, hem ACh, hem NTG'le oluşturulan NO'nun, intimadan mediaya geçerken subendotelial kollajen tabakasında diyabetin seyri sırasında birikmiş olan AGEs ile etkileşip baskılandığını göstermiştir (Şekil 2).

Matriks kollajenlerinin dönüşümleri çok yavaştır, AGEs yaşla birikirler ve plazma glukoz düzeyi yüksek olduğunda daha hızlı oluşurlar. Deneysel olarak ratlarda kronik hiperglisemi ve hızlanmış AGEs depolanması, yavaş, zamana bağımlı NO yanıtında, dolayısı ile vazodilatasyonda azalma göstermiştir. Bu vazodilatasyon bozukluğu, AGEs irreversible olarak makromoleküllere bağlandıkları için, insülin verimi ve kan glukozu ve ketonlar gibi metabolik parametrelerin düzeltilmesi ile düzenlenemekte ve hem normal hem diyabetik kişilerde hayat boyu değişen hızlarda birikmeye devam etmektedir (1, 16).

Yapılan deneysel çalışmalarda birkaç hafta sonunda oluşan "Amadori" sonrası glikozilasyon ürünlerinin oluşumu ile vazodilatasyonun bozulması arasında birliktelik gözlenmiştir. Nitrik oksitte bas-

kılanma çok hızlı olur, beş saniyeden daha az sürede görülür. İleri glikozilasyon son ürünleriyle reaktif okside edici kısım oluşunca NO'le direkt reaksiyon için uygun durum belirlemektedir. Borohidrid redüksiyon çalışmalarının yapılması ile baskılanmanın "Amadori" ürün oluşumundan sonra görüldüğü saptanmıştır. İleri glikozilasyon yolunda rölaf olarak erken, reaktif araçlarla NO etkilenmekte ve baskılanmaktadır. İleri glikozilasyon reaksiyonu sırasında, baskılayıcı ürün oluşumu süresinin serbest radikallerin oluşumu için geçen süreyle benzerliği çok dikkat çekicidir. Yani, direkt serbest radikal reaksiyonu da NO inaktivasyonuna katkıda bulunabilir (1).

İleri glikozilasyon inhibitörü aminoguanidin diyabetik hayvanlara verildiğinde, bu hayvanlarda bozuk olan vazodilatasyonda belirgin düzelleme gözlenir. İleri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu, in vivo değiştirilmiş; bu redüktaz enzimlerinin aktivasyonuna bağlıdır, bu redüktaz enzimleri 3-deoksi-D-glukozon'u daha az reaktif bir şekilde indirgerler (örn., 3-deoksi-D-früktoz) (7).

Yapılan çalışmalarda vazodilatasyondaki engellenmenin plato yapabildiği ve bunun da ek faktörlere bağlı olabildiği ileri sürülmektedir, örneğin, hemodinamik kontroller, prostaglandinler, katekolaminler veya elektrolitlerin aracılık ettiği yollar bu olaya eklenebilir ve vazodilatasyonda sonraki bozulmaları engelleyebilir. Plato etkisi, hiperglisemi sürecinde örneğin, iki ay içinde saturasyona bağlı olarak gelişebilir. Platonun, "Amadori" ürünleri normalin 3-3.5 kat fazlasına ulaştığında ortaya çıktığı, bu dönemde hipergliseminin sürmesinden etkilenmediği bildirilmektedir (1).

Damar duvarı AGEs'leri ile NO'nun inaktivasyonu diyabetik hastaların sistemik koroner dolaşımında görülen NO aracılı yanıtların ilerleyici bozukluğunu açıklayabilir. Nitrik oksitin, normal vasküler tonusun ve kan basıncının sağlanabilmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Subendotelial AGEs, NO'ü inaktif hale getirmesiyle diyabetik damarlarda hipertansif patolojik değişikliklerin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Literatürlerde, ateroskleroz, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kalp yetmezliğinin, endotele bağımlı rölaksasyon bozukluğu ile beraberlik gösterdiği belirtilmektedir (1, 16, 18).

Diyabetiklerde, yağ asit metabolizmasında bozulma, ve hiperglisemi saptanmaktadır. Hiperglisemi nonenzimatik protein glikozilasyonuna ve ser-



best radikallerin oluşumuna katkıda bulunur. Hiperglisemi aynı zamanda, poliyol yolunun\*\* aktivasyonunu arttırır ki bu da NADPH için NOS ile rekabete girerek, diaçilgliserolün ve yağ asidi esterlerinin oluşumunu arttırır (7, 14, 15, 19, 20). Artmış glikozilasyon, artmış serbest radikaller, poliyol yolunda kullanım ile azalmış NADPH, sonuçta, NO'de inhibisyona ve bunların hepsi birlikte vasküler disfonksiyona yol açarlar (20) (Şekil 3).

Nitrik oksit, aynı zamanda güçlü homeostatik ve antiproliferatif etkiler ortaya çıkarır. Nitrik oksitin değişik tipte hücrelerde ve aynı zamanda subendotelial vasküler düz kas hücrelerinde mitojenik dinlenimin elde edilmesinden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Hücre kültür sistemleri kullanılarak yapılan son çalışmalar, NO'in, değişik mezankimal hücre tiplerinde güçlü sitostatik etkilere sahip olduğunu gösterir niteliktedir. Deneysel endotelium hasarı veya endoteliumun sıyrılması, alttaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile birlikte ki, bu aynı zamanda aterosklerozun ana lezyonu olan myointimal proliferasyonu sağlar. Yapılan çalışmalar AGEs'nin, modifiye olmuş matriks proteinleriyle NO'in vasküler düz kas hücrelerinde ve böbrek mezangial hücrelerinde antiproliferatif etkisini bloke ettiklerini göstermektedir. Bu bulgular, NO aracılı sitostazide doku AGEs'nin önemli araçlar olduğunu kesinleştirmektedir ve DM'lu hastalarda gelişen glomerüler lezyonlar ve vasküler proliferasyonun değerlendirilmesinde ortak, biyokimyasal yol hakkında fikir vermektedir. İleri glikozilasyon son ürünlerinin matrikste birikmesi, vazodilatatör ve antiproliferatif faktörlerin etkilerini önleyerek diabetik vasküler tıkanıklığı artırabilmektedir. EDRF ve antiproliferatif faktör NO, doza bağımlı bir şekilde AGEs tarafından baskılanabilmektedir (7, 16).

Nitrik oksitin azalmış seviyeleri, vasküler harabiyetlere, platelet-vasküler duvar interaksiyonunu kolaylaştırarak, ve dolaşımdaki monositlerin endotel yüzeyine adezyonuna sebep olarak da katkıda bulunmaktadır (17).

\*Diğer yandan diabette albumine, diğer makromoleküllere endotelial permeabilite artışını ve me-

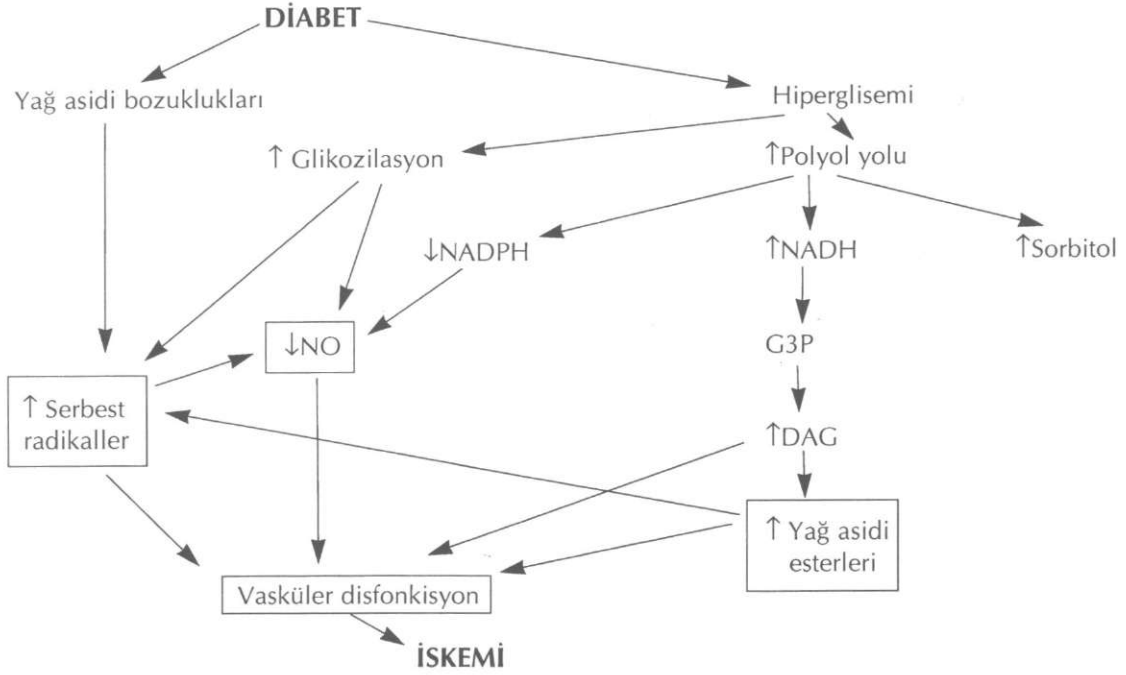
zangial hücreler tarafından matriks protein sentez artışını kapsayan PKC'de de değişiklik olur, PKC ile cGMP sellüler sinyal sistemi arasında bağlantı vardır, bu işlev diabette değişmiş olabilir. Diabette PKC aktivasyonu, kolinerjik stimulus ile oluşan NO yanıtı cGMP oluşumunu bozar. Kültüre mezangial hücrelerde yapılan çalışmalar, cGMP'ın mezangial hücrelerde, PKC'yi ve onun aracılığı ile olan olayları baskıladığı, matriks proteini yapımını da azalttığını göstermektedir. Sonuçta, NO aracılı cGMP oluşumundaki bozukluk diabette, mezangial hücrelerde, matriks protein sentezi için PKC sinyalinde artışa neden olabilir. Bu olaylar dizisi de DM'a bağlı böbrek hastalığı patogenezinde düşündürücüdür (9).

Kanda dolaşan anjiyotensin konverting enzimin (ACE) mikroanjiopatinin diğer bir işaretleyicisi olduğu düşünülür. Anjiyotensin konverting enzim ciddi retinopatiye sahip hastaların %9-18'inde yüksek miktardadır. Bazı diabetik hastalarda hipertansiyon oluşumuna artmış ACE salınımı bradikininini inaktive ederek prostasiklin, NO ve endotelin salınımında dengesizlik yaratarak katkıda bulunabilir (15).

Nitri oksit işlevlerinin belirlenmesi ile NO içeren ilaçların, vasküler tonüsün ayarlanmasında etkin olabileceği görülmüştür. Nitekim ekzojen organik nitratlar düz kas hücrelerine girerler ve tiol grupları ile etkileşirler ve disülfidleri oluştururlar. Bu reaksiyon, reaktif NO araçlarının ve nitrozotillerin oluşumunu arttırır. Bunlar da cGMP'yi arttırırken, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak vazodilatasyon oluştururlar. Yani, ekzojen ve endojen nitrovazodilatatörler, NO'ü açığa çıkararak aynı ortak yolu paylaşırlar. Tedavide bu amaçla kullanılabilirler (21).

Özet olarak DM'ta ileri glikozilasyon son ürünleri tarafından baskılanan NO'in hem vazodilatatör hem antiproliferatif etkileri önlenmiş olur. Ayrıca, yağ asidi bozuklukları ile artan serbest radikaller, poliyol yolunda kullanım ile azalmış NADPH, kalınlaşmış bazal membranlar, artmış PKC aktivitesi, dolaşımda artmış ACE konsantrasyonları diabetin seyri sırasında NO oluşumunu yada fonksiyonunu baskılayarak gelişen komplikasyonlarda rol oynarlar.

\*\* Poliyol yolu; Bu yolun mikroanjiyopatiye katkısı gösterilmiştir. Hücrelerin içerdiği fazla glukoz, özellikle sinir ve lenste aldoz redüktazla sorbitole (NADPH ile) dönüşür. Bu enzim glukozu karşı düşük affiniteye sahiptir ve yalnız patolojik seviyelere ulaşırsa aktive olur. Aldoz redüktaz bir emniyet sübabı gibi çalışır ve intrasellüler glukozun tehlikeli seviyelere yükselmesini önler. Kronik hipergliseminin tehdidinde veya akut durumlarda poliyol yolu aktivasyonu ile glukozdan sorbitol meydana gelir, bu da sorbitol dehidrogenazla glukozu okside olur. Kronik hiperglisemi boyunca bu enzim, aldoz redüktaza göre daha az aktif olabilir ve hücre içinde sorbitol birikimine neden olur (15)



Şekil 3 : Diabette hiperglisemi ve yağ asidi bozukluklarını temel alan olaylar sonucu meydana gelen NO inhibisyonu ve oluşan serbest radikallerle, yağ asidi esterlerinin iskemiye katkısının şematik görünümü. NO: nitrik oksit; G3P: gliserol-3-fosfat; DAG: diaçilgliserol (Greene DA ve ark; 1992'den modifiye edilerek alınmıştır).

## KAYNAKLAR

- Bucala R, Tracey KJ, Cerami A: Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes, *J Clin Inv* 87: 432, 1991.
- Welsh N ve ark.: Interleukin-1 $\beta$ -induced nitric oxide production in isolated rat pancreatic islets requires gene transcription and may lead to inhibition of the krebs cycle enzyme aconitase, *Endocrinol* 129: 6: 3167, 1991.
- Werner-Felmayer G ve ark.: On multiple forms of NO synthase and their occurrence in human cells, *Res Immunol* 142: 555, 1991.
- Kolb H, Kolb-Bachofen V: Nitric oxide: a pathogenetic factor in autoimmunity, *Immunol Tod* 13: 5: 157, 1992.
- Merrill JE ve ark.: Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide, *J Immunol* 151: 4: 2132, 1993.
- Jansson L, Sandler S: The nitric oxide synthase II inhibitor N<sup>G</sup>-nitro-l-arginine stimulates pancreatic islet insulin release in vitro, but not in the perfused pancreas, *Endocrinol* 128: 6: 3081, 1991.
- Brownlee M: Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications, *Diabet Care* 15: 12: 1835, 1992.
- Wolff SP: Diabetes mellitus and free radicals, *Br Med B* 49: 3: 642, 1993.
- Derubertis FR, Craven PA: Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes, *Diabetes* 43: 1, 1994.
- Bangstad HJ ve ark.: Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy, *Diabetolog* 37: 483, 1994.
- Davis MD: Diabetic retinopathy, *Diabet Care* 15: 12: 1844, 1992.
- Tesfaye S, Malik R, Ward JD: Vascular factors in diabetic neuropathy, *Diabetolog* 37: 847, 1994.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications, *N Eng J Med* 318: 20: 1315, 1988.
- Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications, *Ann Int Med* 101: 4: 527, 1984.
- La Selva M ve ark.: The role of endothelium in the pathogenesis of diabetic microangiopathy, *Act Diabet* 30: 190, 1993.
- Bucala R, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in diabetic complications, *Diabetes Rev* 3: 2: 1995.
- Johnstone MT ve ark.: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus, *Circulation* 88: 6: 2510, 1993.
- Smits P ve ark.: Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with type I diabetes, *Diabetes* 42: 148, 1993.
- Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF: Sorbitol, phosphoinositides, and sodium/potassium/ATP ase in the pathogenesis of diabetic complications, *N Eng J Med* 316: 10: 599, 1987.
- Greene DA ve ark.: Complications: neuropathy, pathogenetic considerations, *Diabet Care* 15: 12: 1902, 1992.
- McVeigh G ve ark.: Primary nitrate tolerance in diabetes mellitus, *Diabetolog* 37: 115, 1994.