

# Endotelin-1'in Diyabet Patojenezindeki Rolü

Demet Sinem Güden, Bahar Tunçtan

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Bahar Tunçtan  
Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin - Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail address: btunçtan@gmail.com  
Kabul tarihi / Date of acceptance: 23 Temmuz 2014 / July 23, 2014

## ÖZET

### Endotelin-1'in diyabet patojenezindeki rolü

Diyabet (*diabetes mellitus*) yalnızca endokrin sistem hastalığı olmayıp, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilen bir damar hastalığıdır. Endotelial işlevde bozukluk, endotel kaynaklı vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişmekte, bu nedenle diyabet hastalarında görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların patojenezinde yer almakta veya bu komplikasyonların ilerlemesine neden olmaktadır. Bu komplikasyonlar "diyabetik vaskülopati" olarak adlandırılmaktadır. Endotelin-1 (ET-1) güçlü vazokonstriktör bir otakoit olmasının yanı sıra, proenflamatuar, proliferatif ve profibrotik özellikleriyle diyabetik vaskülopatiyeye neden olabilmektedir. Diyabetik vaskülopatinin gelişimini engellemek için kullanılan terapötik hedefler endotel ve damar düz kas hücrelerindeki mekanizmalara yöneliktir. Diyabetik vaskülopati tedavisinde ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanılabileceğine ilişkin deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları umut vermektedir. Bu derlemede, diyabet patojenezinde ve insülin direncinin gelişmesinde ET-1'in rolüne değinilerek, özellikle diyabetik komplikasyonların önlenmesinde ET-1 reseptör antagonistlerinin olası terapötik yararı üzerinde durulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Endotelin-1, diyabetes mellitus, oksidatif stres, insülin direnci, enflamasyon

## ABSTRACT

### The role of endothelin-1 in the pathogenesis of diabetes

Diabetes mellitus is not only an endocrine system disease, it is also a vascular disease which has microvascular and macrovascular complications. Endothelial dysfunction occurs due to an imbalance between endothelium-derived dilator and constrictor factors which has a role in the pathogenesis or progression of diabetes microvascular and macrovascular complications. These complications are named as "diabetic vasculopathy". Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoconstrictor autacoid and also has proinflammatory, profibrotic, and proliferative properties which may contribute to diabetic vasculopathy. Endothelial and vascular smooth muscle cell mechanism are intended for therapeutic targets of diabetic vasculopathy. Clinical trials and experimental studies with ET-1 antagonists give a hope for diabetic vasculopathy treatments. This review focuses on the role of ET-1 in the pathogenesis of diabetes and insulin resistance and discusses the potential therapeutic benefit of targeting ET-1 receptor antagonists particularly in the prevention of diabetic complications.

**Key words:** Endothelin-1, diabetes mellitus, oxidative stress, insulin resistance, inflammation

## GİRİŞ

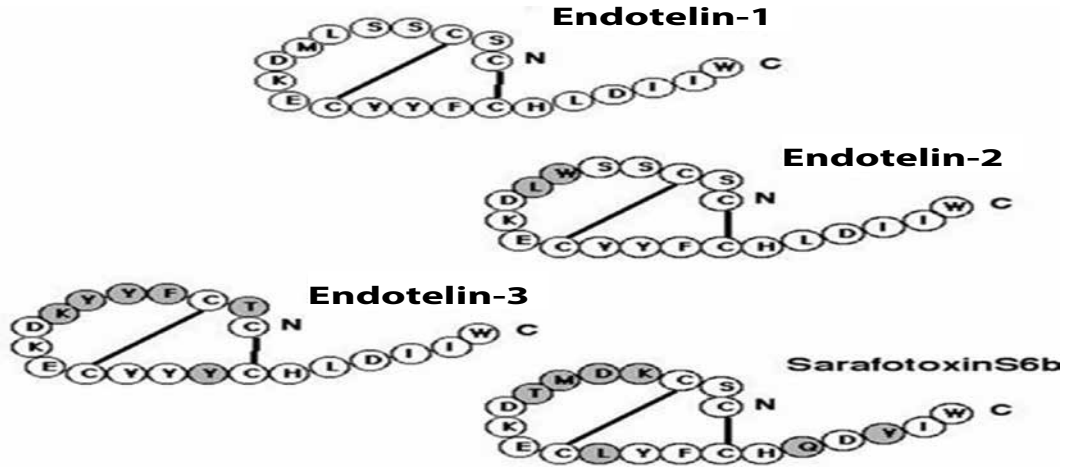
Endotelin (ET), ilk kez 1988 yılında endotel hücrelerinin Yanagisawa ve ark. tarafından izole edilmiştir. ET'lerin endotel hücreler dışında kalp ve damar düz kası, pankreas, kan, sinir ve gliya hücreleri ile böbrek, akciğer ve bağırsakta

bulunan hücreler ile retinal endotel hücrelerinde varlığı gösterilmiştir (Tablo 1) (1,2). ET'ler, *Atractaspis engadensis* adlı yılan türünden elde edilen peptid yapıda zehirler olan sarafatoksinlere benzerler. Yapılan çalışmalar 21 amino asit içeren bu peptidin değişik türlerinin olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 1) (3). Bunlardan biri olan ET-1 kardiyovaskü-

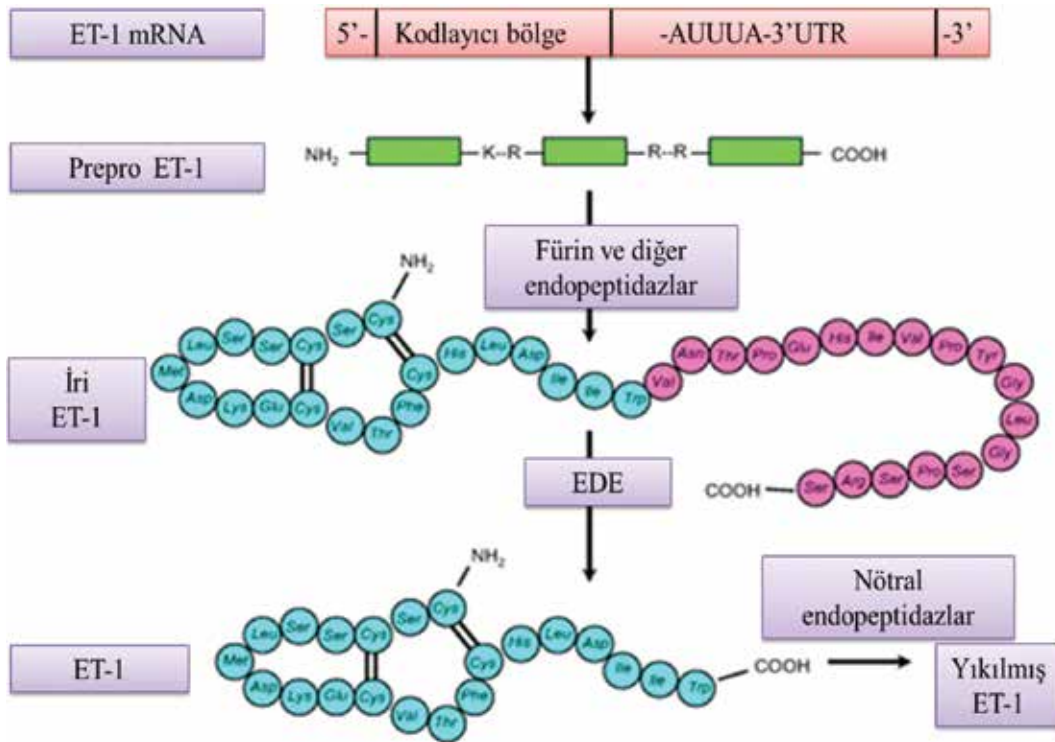
**Tablo 1:** ET'lerin ve ET reseptörlerinin vücutta dağılımı

DOKU	ET-1	ET-2	ET-3	ET <sub>A</sub>	ET <sub>B</sub>
Damar endotel hücreleri	++++				+
Düz kas	+			++	
Beyin	+++		+	+	+++
Böbrek	++	++	+	+	++
Bağırsak	+	+	+++	+	+++
Adrenal bez	+		+++	+	++
Retina	++			+	+

ET: endotelin, ET<sub>A</sub>: endotelinin A türü reseptörü, ET<sub>B</sub>: endotelinin B türü reseptörü



Şekil 1: ET'lerin yapısı. ET, endotelin (3).

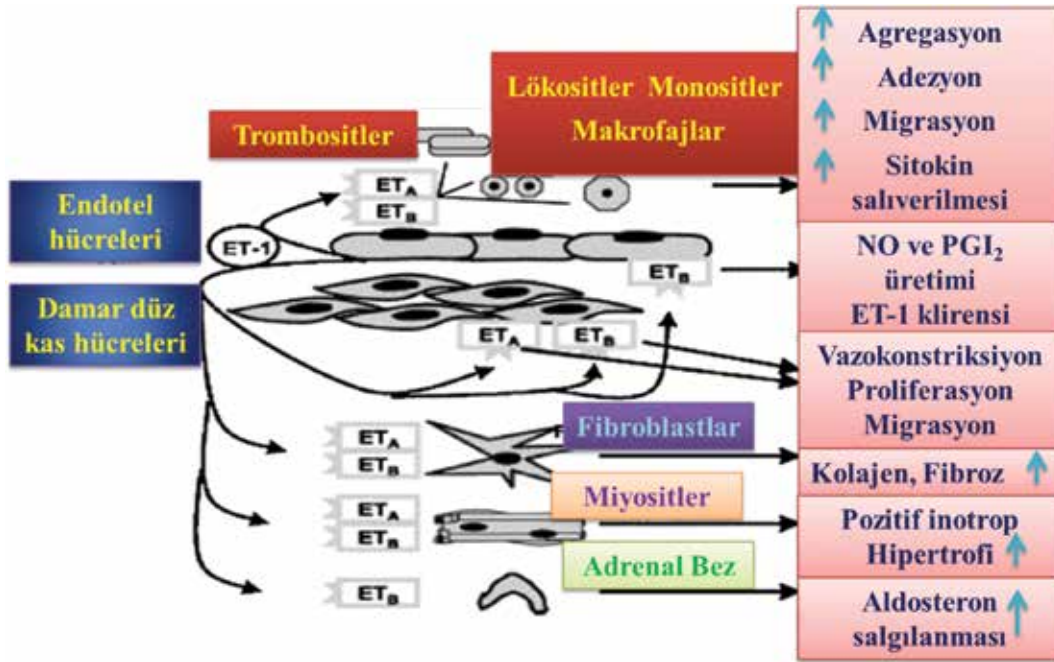


Şekil 2: ET-1 sentezi. ET-1, endotelin 1; mRNA, haberci ribonükleik asit (messenger ribonucleic acid) (6).

ler sistemde ve plazmada ana tür olarak yer alır. Diğer türler ise ET-2 ve ET-3 olarak adlandırılmıştır (4).

ET'lerin sentezi en fazla endotel hücrelerinde gerçekleşmektedir. Bunun dışında kalp, böbrek ve santral sinir sisteminde bulunan hücrelerde de sentezlenmektedir. Sentezlenen endotelin miktarı fizyolojik koşullar altında düşük miktarlardadır. Patofizyolojik koşullar altında ET sentezi; endotel hücre-

ler, damar düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve enflamasyonlu hücreler gibi çok çeşitli hücrelerde gerçekleşmektedir (5). Sentez basamağının ilki ET genini kodlayan haberci ribonükleik asit (*messenger ribonucleic acid*; mRNA)'dan çeşitli transkripsiyon proteinlerinin yardımıyla yaklaşık 203 amino asit içeren preproendotelin 1 oluşumuyla başlar. Preproendotelin 1'in fürin gibi endopeptidazlarla parçalanmasıyla yakla-



**Şekil 3: ET-1'in değişik hücre türlerinde reseptörleri aracılığıyla oluşturduğu etkiler.** ET-1, endotelin 1; ET<sub>A</sub>, endotelinin A türü reseptörü; ET<sub>B</sub>, endotelinin B türü reseptörü, NO, nitrik oksit; PGI<sub>2</sub>, prostasiklin (12).

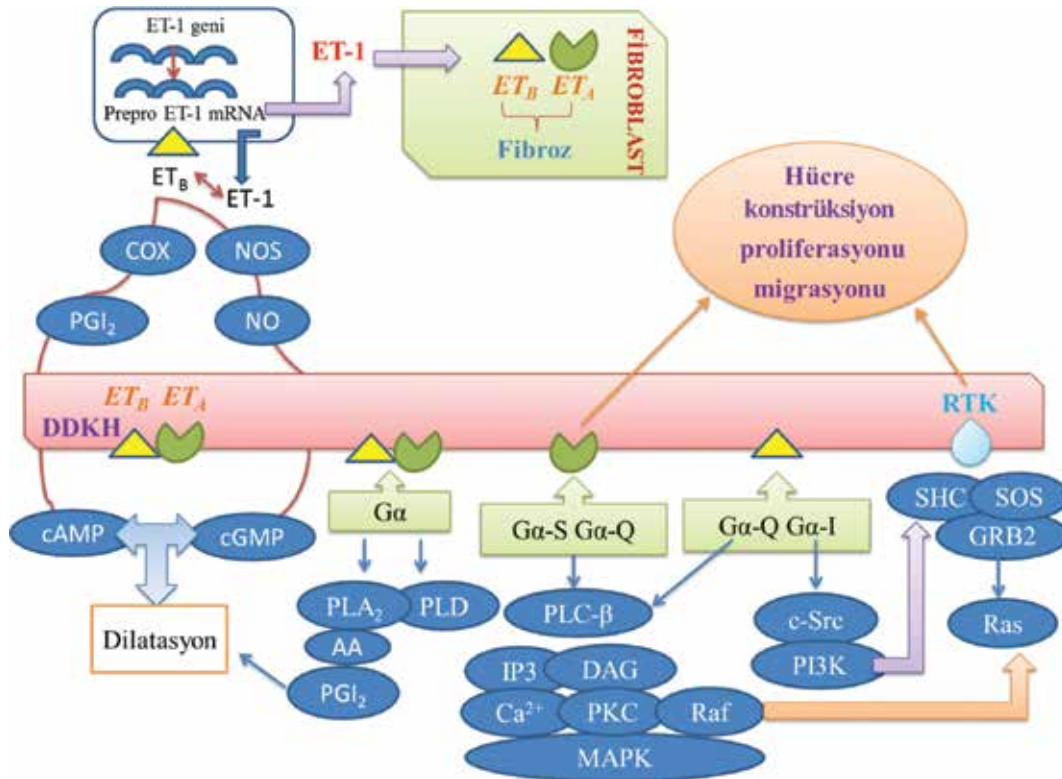
şik 41 amino asit içeren büyük endotelin (*big endotelin*) sentezlenir. Büyük endotelinin son öncül peptit olan ET'ye dönüşümü endotelin dönüştürücü enzim (EDE) adı verilen metalloproteinaz özellikle endopeptidazlar tarafından gerçekleştirilir. Sentezlenen ET-1 nötral endopeptidazlar tarafından yıkılarak vücuttan uzaklaştırılır (Şekil 2) (6,7).

ET-1'in biyolojik etkilerine aracılık eden iki tür reseptör tanımlanmış ve klonlanmıştır. Bunlar ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptörleridir. İkisi de G proteini ile kenetli reseptör türündedir (8,9). Her iki reseptörün hücre içinde C terminal, hücre dışında N terminal uçları yer almaktadır. Bu reseptörler yapılarında yaklaşık 400 amino asit içeren yedi transmembranal segmentli reseptörlerdir (7,10).

ET<sub>A</sub> reseptörleri yüksek oranda damar düz kas hücrelerinde eksprese edilmesine karşın, ayrıca kardiyomyositlerde, fibroblastlarda, hepatositlerde, adipositlerde ve nöronlarda eksprese edilmektedir (7,11). ET<sub>B</sub> reseptörlerinin ise baskın olarak endotel ve düz kas hücrelerinde bulunmasına karşın, bunun dışında kardiyomyositlerde, fibroblastlarda, hepatositlerde, adipositlerde, nöronlarda ve epitel hücrelerinde de bulunmaktadır (10). ET-1, ET<sub>A</sub> ve/veya ET<sub>B</sub> reseptörleri aracılığıyla, trombositlerin adezyonu ve agregasyonu, lökosit, monosit ve makrofajların migrasyonu ile bu hücre-

lerden çeşitli sitokinlerin salıverilmesi, endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) üretimi ile ET-1'in klirensi, damar düz kas hücrelerinin konstriksiyonu, proliferasyonu ve migrasyonu, fibroblastlarda kolajen oluşumu ve fibroz, kalpte pozitif inotropik etki ve kalp kasının hipertrofi ile adrenal bezden aldosteron salgılanması gibi etkiler oluşturmaktadır (Şekil 3) (12).

ET-1'in etkinleştirdiği sinyal ileti yolları; fosfolipaz C  $\beta$  (*phospholipase C  $\beta$* ; PLC- $\beta$ ) aracılığıyla oluşan inozitol-1,4,5-trifosfat (*inositol-1,4,5-triphosphate*; IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserol (DAG) yolu ile mitojenle etkinleştirilen protein kinaz (*mitogen-activated protein kinase*; MAPK) sinyal ileti yoludur. ET-1'in ET<sub>A</sub> reseptörüne bağlanması çeşitli G proteinlerini (G<sub>q</sub> $\alpha$  ve G<sub>s</sub> $\alpha$ ) uyarır (Şekil 4) (13). G<sub>q</sub> $\alpha$ 'nın PLC- $\beta$ 'yi etkinleştirilmesi sonucunda IP<sub>3</sub> ve DAG oluşur. IP<sub>3</sub> hücre içindeki depolardan kalsiyum salıverilmesine neden olurken, DAG protein kinaz C (*protein kinase C*; PKC)'yi etkinleştirir. PKC hücre içindeki kalsiyumun kasıcı etkisine duyarlıdır artırır ve MAPK yolu aracılığıyla çeşitli intraselüler mekanizmaları uyararak proliferasyonu ve migrasyonu başlatır (13). ET-1'in ET<sub>B</sub> reseptörüne bağlanması çeşitli G proteinlerini (G<sub>q</sub> $\alpha$  ve G<sub>s</sub> $\alpha$ ) etkinleştirir. G<sub>q</sub> $\alpha$  yukarıda anlatıldığı gibi PLC- $\beta$  aracılıklı yol aracılığıyla etkilerini oluştururken; G<sub>s</sub> $\alpha$  tarafından proto-onkogen tirozin



**Şekil 4: ET-1'in sinyal ileti yolları.** Ca<sup>2+</sup>, kalsiyum (*calcium*); cAMP, adenozin 3',5'-siklik monofosfat (*adenosine 3',5'-cyclic monophosphate*); cGMP, siklik guanozin 5'-monofosfat (*cyclic guanosine 5'-monophosphate*); COX, siklooksijenaz (*cyclooxygenase*); c-Src, proto-onkogen tirozin protein kinaz (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase*); DAG, diaçilgliserol; ET-1, endotelin-1; ET<sub>A</sub>, endotelinin A türü reseptörü; ET<sub>B</sub>, endotelinin B türü reseptörü; Gα, G proteininin α alt birimi; Gα-I, i türü G proteini; Gα-Q, Q türü G proteini; Gα-S, S türü G proteini; GRB2, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2 (*growth factor receptor-bound protein 2*); IP<sub>3</sub>, inozitol-1,4,5-trifosfat (*inositol-1,4,5-triphosphate*); mRNA, haberci ribonükleik asit (*messenger ribonucleic acid*); NO, nitrik oksit; NOS, nitrik oksit sentaz; PI3K, fosfatidilinozitol-3-kinaz (*phosphatidylinositol-3-kinase*); PLA<sub>2</sub>, fosfolipaz A<sub>2</sub> (*phospholipase A<sub>2</sub>*); PKC, protein kinaz C (*protein kinase C*); PLC-β, fosfolipaz C β (*phospholipase C β*); PLD, fosfolipaz D (*phospholipase D*); PGI<sub>2</sub>, prostasiklin (*prostacyclin*); Raf, serin/treonin kinaza özgü protein kinaz (*serine/threonine-specific protein kinase*); Ras, sıçan sarkomu (*rat sarcoma*); RTK, tirozin kinaz reseptörü (*receptor tyrosine kinase*); SHC, Src homoloji 2 bölgesi içeren (*Src homology 2 domain containing*); SOS, guanin nükleotit değişimini sağlayan protein (*guanine nucleotide exchange factor*) (13).

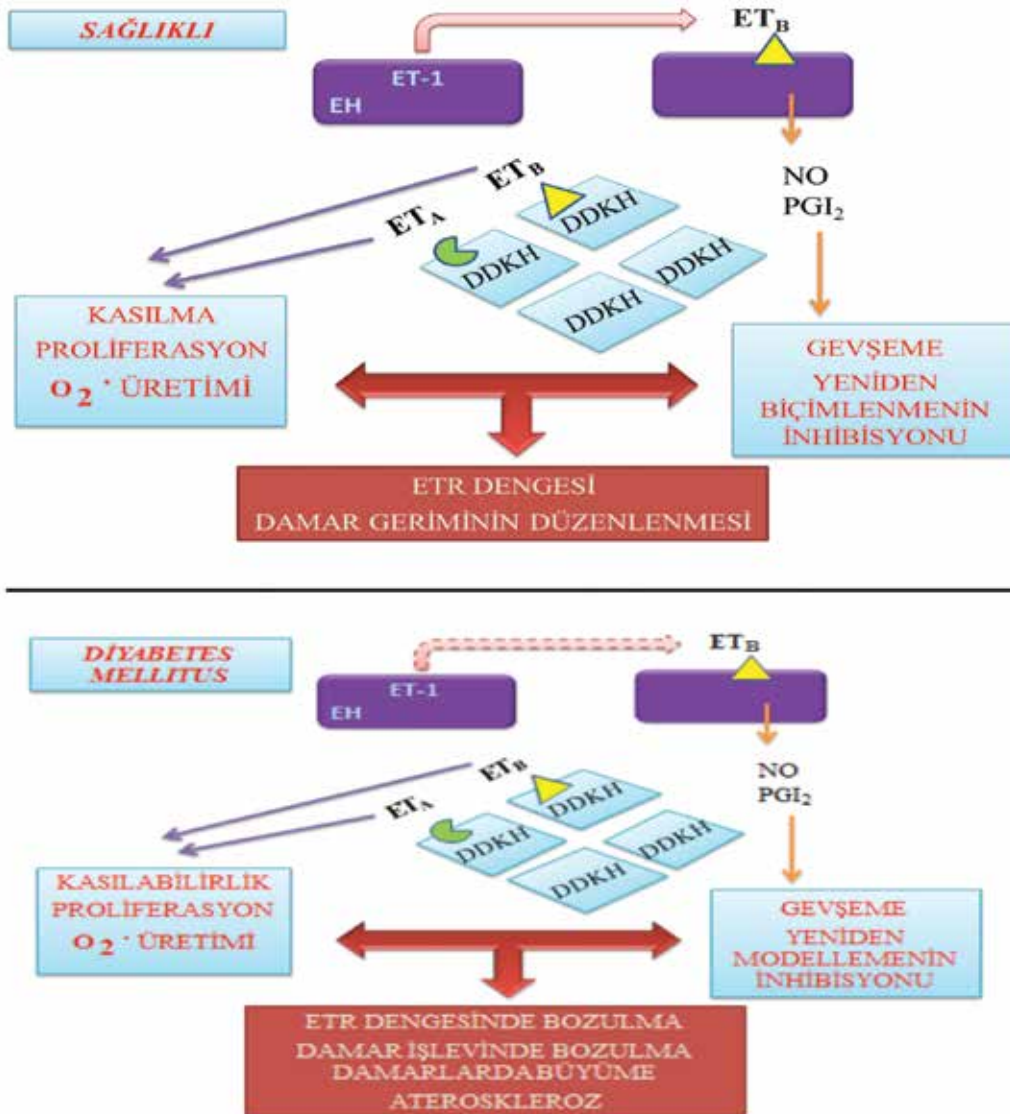
protein kinaz (proto-oncogene tyrosine-protein kinase; c-Src) fosfatidilinozitol-3-kinaz (phosphatidylinositol-3-kinase; PI3K) fosforilasyonu, tirozin kinaz (tyrosine kinase; TRK) reseptörünü uyarır. Src homoloji 2 bölgesi içeren (Src homology 2 domain containing) dönüştürücü proteinin büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2 (growth factor receptor-bound protein 2; GRB2)'ye dönüşümü ve guanin nükleotit değişimini sağlayan protein (guanine nucleotide exchange factor; SOS) ile kompleks oluşturması sonucunda, guanozin trifosfat (guanosine triphosphate; GTP)'ye bağlanarak onun hidrolizine neden olan hidrolazlardan biri olan ve küçük GTPaz'lar olarak da adlandırılan bir protein ailesinin üyelerinden sıçan sarkomu (rat sarcoma; Ras) adlı protein etkinleşir. Sonuç olarak, Ras-MAPK yolunda olan bir dizi fosforilasyon olayı hücre proliferasyonu ve migrasyonuna

yol açar. Serin/treonin kinaza özgü protein kinaz (serine/threonine-specific protein kinase; Raf) adlı enzim ayrıca kaspaz proteazlarını inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir (14). ET-1 ET<sub>B</sub> reseptörüne bağlandığında siklooksijenaz (cyclooxygenase; COX) ile NO sentaz (NOS) enzimleri etkinleşir. Oluşumu artan PGI<sub>2</sub> adenozin 3',5'-siklik monofosfat (adenosine 3',5'-cyclic monophosphate; cAMP) ve NO siklik guanozin 5'-monofosfat (cyclic guanosine 5'-monophosphate; cGMP) aracılığıyla damar düz kasında gevşemeye yol açarlar. ET<sub>A/B</sub> reseptörünün uyarılmasının ardından fosfolipaz A<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub>; PLA<sub>2</sub>) ve COX-2 adlı enzimlerin etkinleşmesi sonucunda arakidonik asitten oluşan mediyatörler de vazodilasyona neden olmaktadır. ET-1'in ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptörlerine bağlanması sonucunda ise fibroblastlarda fibroz gelişmektedir (15).

## Diyabette Endotelial İşlev Bozukluğu ve ET-1'in Rolü

Diyabetin erken döneminde damarlarda gelişen komplikasyonların oluşumunda endotelial işlevde bozukluk önemli etkenlerinden biridir. Diyabetik hastalarda ET-1'in reseptörleri aracılığıyla gösterdiği konstriktör ve proenflamatuar etkileri, endotelial işlevdeki bozukluktan sorumludur (16). Diyabette ET-1'in  $ET_A$  ve  $ET_B$  reseptörlerinin işlevleri arasındaki denge bozulmuştur (Şekil 5) (17). Şöyle ki, sağlıklı bireylerde endotel hücrelerinden salıverilen ET-1, yine endotel hücrelerinde bulunan  $ET_B$  reseptörleri aracılı-

ğıyla NO ve  $PGI_2$  salıverilmesine neden olarak damar düz kasında genişlemeye ve yeniden biçimlenmenin inhibisyonuna yol açmaktadır. Ayrıca, ET-1 damar düz kas hücrelerinde bulunan  $ET_A$  ve  $ET_B$  reseptörleri aracılığıyla bu hücrelerin kasılmasına, çoğalmasına ve süperoksit radikali oluşumunda artmaya neden olmaktadır. Böylece, ET reseptörlerinin işlevleri arasındaki dengenin sağlanması sonucunda damar düz kas gerimi düzenlenebilmektedir. Öte yandan, diyabetiklerde ET reseptörleri arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak damar düz kas hücrelerinin işlevi bozulmakta, damarlar büyümekte ve ateroskleroz gelişmektedir (17). Hiperglisemi ekstraselüler ve prokoagülan proteinlerin eks-



**Şekil 5:** ET-1, endotelial işlevde bozukluk ve diyabet arasındaki ilişki. 'ET-1, endotelial işlevde bozukluk ve diyabet arasındaki ilişki. EH, endotel hücre; ET-1, endotelin 1;  $ET_A$ , endotelinin A türü reseptörü;  $ET_B$ , endotelinin B türü reseptörü; ETR, endotelin reseptörü; NO, nitrik oksit;  $O_2 \cdot$ , süperoksit radikali;  $PGI_2$ , prostasiklin; DDKH, damar düz kas hücresi (17).

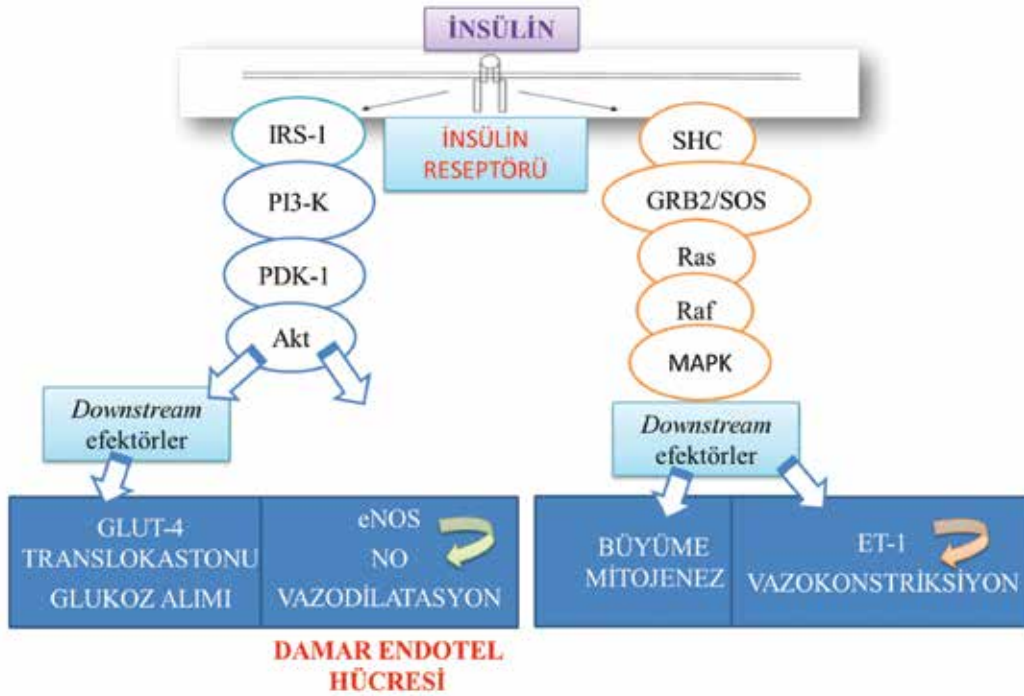
presyonunu indükleyerek, endotel hücrelerde apoptozu artırarak, fibrinolizi inhibe ederek ve endotel hücrelerinde proliferasyonu azaltarak endotelial işlevde bozulmaya yol açmaktadır (18).

Diyabet, obezite ve insülin direnci ET-1 ekspresyonu ve etkinliğindeki artma ile birliktedir. ET-1; vasküler gerimdeki anormallikleri ve insülin direnci gibi metabolik durumlarda endotele bağımlı gevşemeyi bozan önemli bir peptittir (17-21). Diyabetik vasküler işlev bozukluğunun düzeltilmesinde ET<sub>A</sub> reseptörünün bloke edilmesinin yararlı etkileri olduğu bulunmuştur (16). Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde sıçanlara ET<sub>A</sub> reseptör antagonistiyle birlikte seçici olmayan ET reseptör antagonisinin verilmesi sonucunda, sıçanların idrar protein düzeylerinin azaldığı ve renal matriks protein düzeylerinin normale döndüğü gözlenmiştir (22). ET<sub>B</sub> reseptör blokajı ET-1'in yaptığı vazokonstriksiyonda artma ve vazodilatasyonda azalma yaparak istenmeyen etkiler oluşturabilir (17). ET<sub>B</sub> reseptörlerin uyarılması yalnızca endotel kaynaklı gevşetici bir faktör olan NO saliverilmesinde artışa yol açmaz, ayrıca damar düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona neden olur (17). Bu yüzden diyabetik vaskülopati tedavisinde ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanılabilmesi için tüm damar yataklarındaki ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptörlerin uyarılması sonucunda oluşan etkilerin daha iyi anlaşılması gereklidir (23).

Diyabet ve ateroskleroz gibi patofizyolojik durumlarda ET-1 birçok hücre türünde üretilir. Endotel hücresi, damar düz kas hücresi, makrofaj, adiposit bu hücrelere örnektir (24,25). ET-1, damar düz kas hücrelerinde ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyona neden olurken; endotel hücrelerinde ET<sub>B</sub> reseptörü aracılığıyla NO saliverilmesi sonucunda vazodilatasyona yol açar (26). Damar düz kas hücrelerinde ayrıca ET-1 aracılıklı proliferasyon gerçekleşmekte ve makrofajlar tarafından saliverilen sitokinler ve süperoksit radikali üretiminde artış olmaktadır (26). ET-1 tarafından iskelet kası ve adipositlerde insülin uyarısıyla hücre içine glukoz alımı reseptöre bağımlı mekanizmalarla inhibe edilir. ET-1 tarafından adipositlerde lipoliz uyarılır, ayrıca serbest yağ asitleri (SYA) ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler saliverilir (26). Sonuç olarak, kısaca "diyabet" olarak adlandırılan *diabetes mellitus* ve ateroskleroz gibi patolojilerde ET-1 vazokonstriktör uyarının artmasında, endotelial işlevin bozulmasında, oksidatif stres oluşumunda, enflamasyonda ve insülin direncinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 5) (17, 26-29).

Diyabetin komplikasyonlarından biri olan damar hastalıklarıyla ET-1 ilişkisini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Plazma ET-1 düzeylerinin tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, diyabetik hastalarda görülen komplikasyonlar ile plazma ET-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir. Mikroalbuminüri veya retinopatisi olan ve glikolizillenmiş hemoglobin düzeyleri yüksek olan hastalarda plazma ET-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (30-32). Makrovasküler komplikasyonlar tip 2 diyabetik hastaların yaşamını tehdit eden risklerin başında gelmektedir. Bu komplikasyonların açıklanmasında insülin direnci gelişimi ile ilgili mekanizmasından yararlanılmaktadır. İnsülin tarafından endotel hücrelerinde NO oluşumunun uyarılmasına karşın, NO biyoyararlanımında azalma olduğunda endotelial işlev bozulmaktadır. Bu işlev bozukluğu endotel hücrelerinde insülin sinyal iletiminde bir bozuklukla ilişkili olabilir (16). İnsülin direnci durumunda adipositlerde SYA oluşumunun bozulması diyabetik dislipidemiyle ilişkilendirilmektedir (33,34). Dolaşımda artan SYA ve geçici hipertrigliseridemi endotelial işlevde bozulmaya neden olmaktadır (35,36). Tip 2 diyabetik hastalarda görülen insülin direnci; proaterojenik bir etken olmasının yanı sıra, enflamasyona neden olabilen bir durumdur (37-39).

İnsülin direnci gelişmesinin mekanizması Şekil 6'da özetlenmiştir (40). İnsülin hücre yüzeyinde bulunan tirozin kinaz reseptörüne bağlandıktan sonra reseptörün uyarılması sonucunda insülin reseptör substratı (*insulin receptor substrate*; IRS) ailesine ait hücre içi substratlar ve downstream sinyal moleküllerine kenetlenen bir protein olan Src homoloji 2 bölgesi içeren (*Src homology 2 domain containing*; SHC) etkinleşir. IRS, GRB2 ve PI3K gibi adaptör proteinlere bağlanır. Eğer reseptör tirozinle fosforile IRS-1'e bağlanırsa PI3K etkinleşir. PI3K'nin etkinleşmesi sonucunda IP3 oluşur. Bu olay sonucunda, bir dizi serin kinaz kaskadı etkinleşir ve fosfoinozotide bağımlı kinaz (*phosphoinositide-dependent kinase 1*; PDK-1) fosforillenir, serin/treonin protein kinaz ailesinden bir protein olan protein kinaz B (Akt) oluşur. Aynı biçimde, GRB2 tirozinle fosforile SHC'ye bağlanırsa guanin nükleotid değişimini sağlayan protein (*guanine nucleotide exchange factor*; SOS) etkinleşir; SOS ise Ras'yi etkinleştirir. Bu olaylar sonucunda, serin/treonin protein kinaz ailesinden bir protein olan Raf, MAPK kinaz (*MAPK kinase*, MEK) ve MAPK'nin de yer aldığı bir dizi fosforilasyon kaskadının başlamasına neden olur. Metabolik olayların düzen-



**Şekil 6: İnsülinin sinyal ileti yolu.** Akt, protein kinaz B; eNOS, endotelial nitrik oksit sentaz; ET-1, endotelin 1; GLUT4, tip 4 glukoz taşıyıcısı (*glucose transporter type 4*); GRB2, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2 (*growth factor receptor-bound protein 2*); IRS-1, insülin reseptör substratı-1 (*insulin receptor substrate-1*); MAPK, mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz (*mitogen-activated protein kinase*); NO, nitrik oksit; PDK-1, fosfoinozotide bağımlı kinaz 1 (*phosphoinositide-dependent kinase 1*); PI3K, fosfatidilinozitol-3-kinaz (*phosphatidylinositol-3-kinase*); Raf, serin/treonin kinaza özgü protein kinaz (*serine/threonine-specific protein kinase*); Ras, sıçan sarkomu (*rat sarcoma*); Shc, Src homoloji 2 bölgesi içeren (*Src homology 2 domain containing*); Sos, guanin nükleotid değişimini sağlayan protein (*guanine nucleotide exchange factor*) (40).

lenmesinde rol oynayan insülin sinyal yolundaki ana yol PI3K'nin aracılık ettiği yoldur. İnsülinin mitojenik ve proliferatif etkilerini başlatan sinyal yolu ise Ras/MAPK'dir (41,43). Ayrıca, PI3K yolu çizgili kaslarda tip 4 glukoz taşıyıcısı (*glucose transporter type 4*; GLUT-4)'ün translokasyonunu ve glukoz alımını düzenlerken; Akt doğrudan endotelial NOS'nin etkinleşmesine ve böylece NO üretiminde artışına neden olarak vazodilatasyona yol açar. Ayrıca, MAPK yolu damar endotel hücrelerinde büyüme ve mitojenezini sağlamanın yanında, ET-1 salıverilmesine de neden olur (42).

### ET-1 Reseptör Antagonistlerinin Diyabet Komplikasyonlarında Kullanımı

Retina hücrelerinde ET-1 üretilmekte, ayrıca ET reseptörleri de eksprese edilmektedir (44). Yapılan çalışmalarda ET-1'in artan retinal kan akımının otoregülasyonunu azaltarak retinal mikroanevrizma ve ödem oluşumunu başlatan hiperperfüzyona neden olabileceği bulunmuştur (45,46). ET-1'in neden olduğu vazokonstriksiyonun hipoksiyi tetik-

leyebileceği ve bu durumun diyabetik retinopatide görülen anjiyojenezi başlatabileceği düşünülmektedir (17). ET<sub>A</sub> reseptör antagonisti atrasentanın diyabetiklerde gelişen retinal kan akımındaki azalmayı önlediği gösterilmiştir (47).

Yara iyileşmesinde gecikme ve deri ülserleri diyabetik hastalardaki görülen mikrovasküler komplikasyonlardandır (17). Mikrovasküler etkinliğin azalması ve arteriovenöz şantlarla kan akımının artırılması kapiler kan dolaşımını bozmaktadır. ET<sub>A</sub> reseptör antagonistin kullanıldığı bir çalışmada tip 2 diyabetik hastalarda deriyi besleyen kan dolaşımında iyileşme sağlanmıştır (48). Ekstremitelerinde ciddi derecede iskemi olan hastalarda ET<sub>A</sub> reseptör antagonistiyle yapılmış olan pilot bir çalışmaya göre; ET<sub>A</sub> reseptör antagonistinin yerel infüzyonu ayaklara giden oksijen basıncını ve ayak parmaklarının kan dolaşımını artırmıştır (49).

ET-1'in serebrovasküler hastalıkların patojenezinde yer aldığına ilişkin birçok kanıt bulunmaktadır. Serebral kan akımının sürdürülmesi beyin perfüzyonunun sağlanabilmesi açısından önemlidir. Ancak, beyin perfüzyonunun bu kadar artması ters etki yapabilmekte ve serebrovasküler hastalık-

lara yol açabilmektedir (17). Serebral kan akımının birden bire kesilmesi inmeye neden olabilmektedir. Serebral kan akımının uzun süre bozulması ise diyabetik hastalarda da yaygın olarak görülen demans ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklara yol açmaktadır (50-52).

Endotelin reseptör antagonistleri diyabetik nefropati tedavisinde yeni hedef ilaçlar arasındadır. ET-1 mezenjyal hücrelerde proliferasyona ve skleroza neden olmaktadır. Podositlerindeki ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptör genleri silinmiş farelerde (Pod-ETRKO) yapılan deneysel bir çalışmanın sonucuna göre, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş farelerde mikroalbuminüri, glomerüler bazal membranda inceleme ve podosit sayısında azalma olduğu görülmüştür; tüm bu belirtiler reseptör genleri silinmiş farelerde düzeltilebilmiştir (53).

Diyabetik nefropatiye karşı koruyucu etkilerinden dolayı anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörleri (AT<sub>1</sub> antagonistleri) diyabet tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç grubu haline gelmiştir (54). Anjiyotensin II endotel ve damar düz kas hücreleri ile fibroblastlarda preproendotelin ve ET-1 üretimini artırmaktadır (55-57). ET<sub>A</sub> reseptörü antagonize edildiğinde anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisinin önlendiği gösterilmiştir (58). Anjiyotensin II ve ET-1 reseptörlerinin birlikte bloke edilmesiyle elde edilen aditif etkileşme, diyabette görülen son dönem organ yetmezliğine karşı koruyucudur (23). Obez Zucker spontan hipertansif sıçanlarda yapılan bir çalışmanın sonucuna göre; AT<sub>1</sub> ve ET<sub>A</sub> reseptörlerini birlikte antagonize eden bir madde sıçanlara verildiğinde bu maddenin hipertansiyonu ve diyabette görülen son dönem organ yetmezliğini azalttığı bulunmuştur (59). Her iki türdeki reseptör blokajının teorik olarak etkili olduğunun belirlenmesine karşın, insanlarda kullanımının güvenliği ve etkililiğine ilişkin daha çok sayıda çalışma yapılmasına gereksinim vardır (23). Bu aditif etkileşmenin ET<sub>B</sub> reseptör aracılıklı NO'ya bağımlı bir mekanizma yardımıyla olduğu bildirilmiştir (60). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile bir-

likte verildiğinde sistemik ve renal hemodinamiklerin korunmasında yararlı etkiler sağlayan seçici ET<sub>A</sub> reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi gerekmektedir (60).

Aldosteron, damarlarda düz kas kasılmasını, büyümeyi ve yeniden biçimlenmeyi uyaran, proenflamatuvar ve oksidatif özellikleri olan bir hormondur (61,62). Aldosteron düzeylerinin tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda arttığı gösterilmiştir (63,64). Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan bir çalışmada, aldosteron plazma ET-1 düzeylerinde artmaya neden olmuş, ET<sub>A</sub> reseptör blokörü uygulanmasıyla vasküler yeniden biçimlenme önlenebilmiştir (65,66).

Endotelin reseptörlerinin her ikisini de antagonize eden bosentan ile yapılan randomize, plasebo kontrollü çift körlü klinik bir çalışmanın sonucuna göre, tip 2 diyabetli ve mikroalbuminüri olan hastalarda 4 hafta oral bosentan tedavisi periferik endotelial işlevde düzelme sağlamıştır (67).

## SONUÇ

Diyabetin tüm dünyada yaygınlaşması önemli bir sorundur. Temel amaç hastalığın tedavisini bulmak ve hastalığın gelişimini önlemek olsa da; diyabette gelişen komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi de önemlidir. Diyabette görülen vasküler komplikasyonlar, mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Bu komplikasyonlar "diyabetik vaskülopati" olarak adlandırılır. Diyabetik vaskülopatinin gelişiminde ve ilerlemesinde endotelial işlevdeki bozukluk oldukça önemlidir. Endotelial işlevde bozukluk; endotelial gevşetici faktörlerle kasıcı faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişmekte ve diyabetik vaskülopatinin ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Diyabetik vaskülopatinin gelişimini engellemek için kullanılan terapötik hedefler endotel ve damar düz kas hücrelerindeki mekanizmalara yöneliktir. Bu yüzden vazokonstriktör, proenflamatuvar, mitojenik ve prooksidatif özellikleri olan ET-1 diyabetik vaskülopati gelişiminde rol oynayan önemli bir peptittir.

## KAYNAKLAR

1. Takahashi, K, Brooks RA, Kanse SM, Ghatei MA, Kohner EM, Bloom SR. Production of endothelin 1 by cultured bovine retinal endothelial cells and presence of endothelin receptors on associated pericytes. *Diabetes* 1989;38:1200-1202.
2. Nyborg NC, Pioto D, Benedito S, Nielsen PJ. Role of the endothelium in acetylcholine-induced relaxation and spontaneous tone of bovine isolated retinal small arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:27-31.
3. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res*. 2001;2:90-101.
4. Kayaalp O, Endotelin, Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. s. 130-135.
5. Bouallegue A, Daou GB, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5:45-52.



6. Donald EK. Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol.* 2013;305:659-668.
7. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008;86:485-498.
8. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature.* 1990;348:730-732.
9. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature.* 1990;348:732-735.
10. Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:639-650.
11. Endoh M, Fujita S, Yang HT, Talukder MA, Maruya J, Norota I. Endothelin: receptor subtypes, signal transduction, regulation of Ca<sup>2+</sup> transients and contractility in rabbit ventricular myocardium. *Life Sci.* 1998;62:1485-1489.
12. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;61:227-237.
13. Foschi M1, Chari S, Dunn MJ, Sorokin A. Biphasic activation of p21ras by endothelin-1 sequentially activates the ERK cascade and phosphatidylinositol 3-kinase. *EMBO J.* 1997; 3;16(21):6439-6451.
14. Bertram GK, Endothelins, Basic & Clinical Pharmacology. Twelfth Edition, USA: Mc Graw Hill Medical, 2012. p. 304-306.
15. Wasa S, Fan J, Miyauchi T, Watanabe T. Blockade of endothelin receptors reduces diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Pathobiology.* 2001;69:1-10.
16. Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2007;262:173-183.
17. Ergul A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature. *Pharmacol Res.* 2011;63:477-482.
18. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-1625.
19. Pernow J, Shemyakin A, Bohm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sci.* 2012;91:507-516.
20. Matsumoto T, Kobayashi T, Kamata K. Relationships among ET-1, PPARgamma, oxidative stress and endothelial dysfunction in diabetic animals. *J Smooth Muscle Res.* 2008;44:41-55.
21. Mather KJ. The vascular endothelium in diabetes-a therapeutic target? *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14:87-99.
22. Hocher B, Schwarz A, Reinbacher D, Jacobi J, Lun A, Priem F, Bauer C, Neumayer HH, Raschack M. Effects of endothelin receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *Nephron.* 2001;87:161-169.
23. Takayuki M, Rheure AML, Kumiko T, Tsuneo K, Rita C. Linking the beneficial effects of current therapeutic approaches in diabetes to the vascular endothelin system. *Life Sci.* 2014; Jan 11.
24. Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A, Nogami A, Murumo F, Hiroe M. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 1993; 92: 398-403.
25. Sessa WC, Kaw S, Hecker M, Vane JR. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;174:613-618.
26. John P, Alexey S, Felix B. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sci.* 2012;91:507-516.
27. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:361-365.
28. Hecker M, Vane JR. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;174:613-618.
29. Settergren M, Pernow J, Brismar K, Jorneskog G, Kalani M. Endothelin-A receptor blockade increases nutritive skin capillary circulation in patients with type 2 diabetes and microangiopathy. *J Vasc Res.* 2008;45:295-302.
30. Collier A, Leach JP, McLellan A, Jardine A, Morton JJ, Small M. Plasma endothelin-like immunoreactivity levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1992;15:1038-1040.
31. Haak T, Jungmann E, Felber A, Hillmann U, Usadel KH. Increased plasma level of endothelin in diabetic patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 1992;5:161-166.
32. Kawamura M, Ohgawara H, Naruse M, Suzudi N, Iwasaki N, Naruse K, Hori S, Demura H, Omori Y. Increased plasma endothelin in NIDDM patients with retinopathy. *Diabetes Care.* 1992;15:1396-1397.
33. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev.* 2001;22:36-52.
34. Taskinen M-R. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med.* 2005;5:297-308.
35. Lundman P, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation.* 1997;96:3266-3268.
36. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Casolaro A, Baldi S, Sironi AM, Yudkin JS, Ferrannini E. Haematocrit, type 2 diabetes, and endothelium-dependent vasodilatation of resistance vessels. *Eur Heart J.* 2000;21:515-520.
37. Goldfine A, Beckman J, Betensky R, Devlin H, Hurley S, Varo N, Schonbeck U, Patti ME, Creager MA. Family history of diabetes is a major determinant of endothelial function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2456-2461.
38. Nyström T, Gutniak M, Zhang Q, Holst JJ, Ahrén B, Sjöholm A. Effects of glucagons-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol.* 2004;287:E1209-E1215.
39. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res.* 2003;11:1278-1289.
40. Jeong-a K, Monica M, Kwang Kon K, Michael J.Q. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006;113:1888-1904.

41. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806.
42. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signalling: metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell Signal*. 1999;11:563-574.
43. Sedaghat AR, Sherman A, Quon MJ. A mathematical model of metabolic insulin signaling pathways. *Am J Physiol*. 2002;283:E1084-E1101.
44. Lam HC. Role of endothelin in diabetic vascular complications. *Endocrine*. 2001;14:277-284.
45. Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1995;44:603-607.
46. Pang IH, Yorio T. Ocular actions of endothelins. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;215:21-34.
47. Wang Z, Yadav AS, Leskova W, Harris NR. Attenuation of streptozotocin-induced microvascular changes in the mouse retina with the endothelin receptor A antagonist atrasentan. *Exp Eye Res*. 2010;91:670-675.
48. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1061-1068.
49. Fegan PG, Tooke JE, Gooding KM, Tullett JM, MacLeod KM, Shore AC. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy. *Hypertens*. 2003;41:1111-1117.
50. Dumont AS, Dumont RJ, McNeill JH, Kassell NF, Sutherland GR, Verma S. Chronic endothelin antagonism restores cerebrovascular function in diabetes. *Neurosurgery*. 2003;52:653-660.
51. Zimmermann PA, Knot HJ, Stevenson AS, Nelson MT. Increased myogenic tone and diminished responsiveness to ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel openers in cerebral arteries from diabetic rats. *Circ Res*. 1997;81:996-1004.
52. Didion SP, Lynch CM, Baumbach GL, Faraci FM. Impaired endothelium dependent responses and enhanced influence of Rho-kinase in cerebral arterioles in type II diabetes. *Stroke*. 2005;36:342-347.
53. Lenoir O, Milon M, Virsolvy A, Héniqne C, Schmitt A, Massé JM, Kotelevtsev Y, Yanagisawa M, Webb DJ, Richard S, Tharaux PL. Direct action of endothelin-1 on podocytes promotes Diabetic Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1050-1062.
54. Mather KJ. The vascular endothelium in diabetes-a therapeutic target? *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:87-99.
55. Emori T, Hirata Y, Ohta K, Kanno K, Eguchi S, Imai T, Shichiri M, Marumo F. Cellular mechanism of endothelin-1 release by angiotensin and vasopressin. *Hypertens*. 1991;18:165-170.
56. Hong HJ, Chan P, Liu JC, Juan SH, Huang MT, Lin JG, Cheng TH. Angiotensin II induces endothelin-1 gene expression via extracellular signal-regulated kinase pathway in rat aortic smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 2004;61:159-168.
57. An SJ, Boyd R, Zhu M, Chapman A, Pimentel DR, Wang HD. NADPH oxidase mediates angiotensin II-induced endothelin-1 expression in vascular adventitial fibroblasts. *Cardiovasc Res*. 2007;75:702-709.
58. Wenzel RR, Ruthemann J, Bruck H, Schafers RF, Michel MC, Philipp T. Endothelin-A receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 151-157.
59. Gagliardini E, Corna D, Zoja C, Sangalli F, Carrara F, Rossi M, Conti S, Rottoli D, Longaretti L, Remuzzi A, Remuzzi G, Benigni A. Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1448-F1456.
60. Goddard J, Eckhart C, Johnston NR, Cumming AD, Rankin AJ, Webb DJ. Endothelin A receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition are synergistic via an endothelin B receptor-mediated and nitric oxide-dependent mechanism. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2601-2610.
61. Struthers AD. Aldosterone-induced vasculopathy. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217:239-241.
62. Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertens*. 2006;47:312-318.
63. Fredersdorf S1, Endemann DH, Luchner A, Heitzmann D, Ulucan C, Birner C, Schmid P, Stoelcker B, Resch M, Muters F, Riegger GA, Weil J. Increased aldosterone levels in a model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117:15-20.
64. Hollenberg NK, Stevanovic R, Agarwal A, Lansang MC, Price DA, Laffel LM, Williams GH, Fisher ND. Plasma aldosterone concentration in the patient with diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2004;65:1435-1439.
65. Maron BA, Zhang YY, White K, Chan SY, Handy DE, Mahoney CE, Loscalzo J, Leopold JA. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012;126:963-974.
66. Pu Q, Neves MF, Viridis A, Touyz RM, Schiffrin EL. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension*. 2003;42:49-55.
67. Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4:490-501.