

II. ULUSAL DİYABETİK
AYAK İNFEKSİYONLARI
SİMPOZYUMU

İSTANBUL
MARRIOTT
HOTEL
ASIA

24-26
MAYIS
2012



KLİMİK

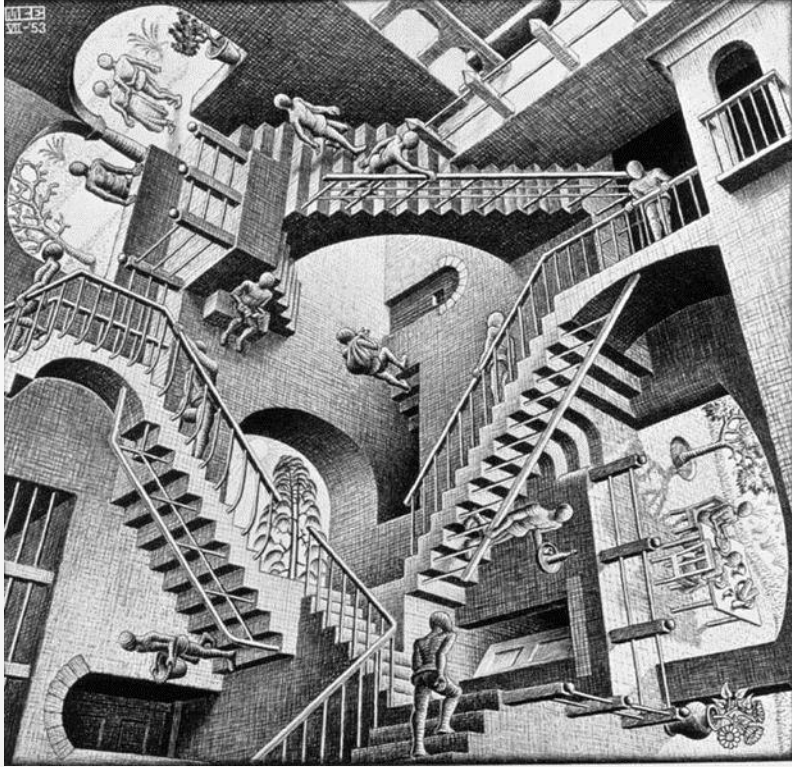
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

DIYABET VE İMMÜN SİSTEM

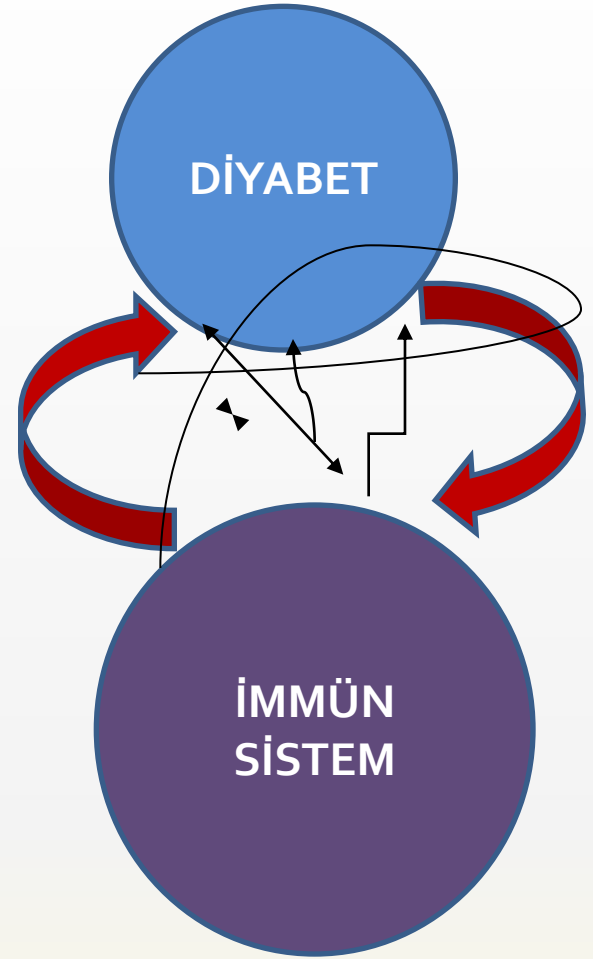
Prof. Dr. Necla TÜLEK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji



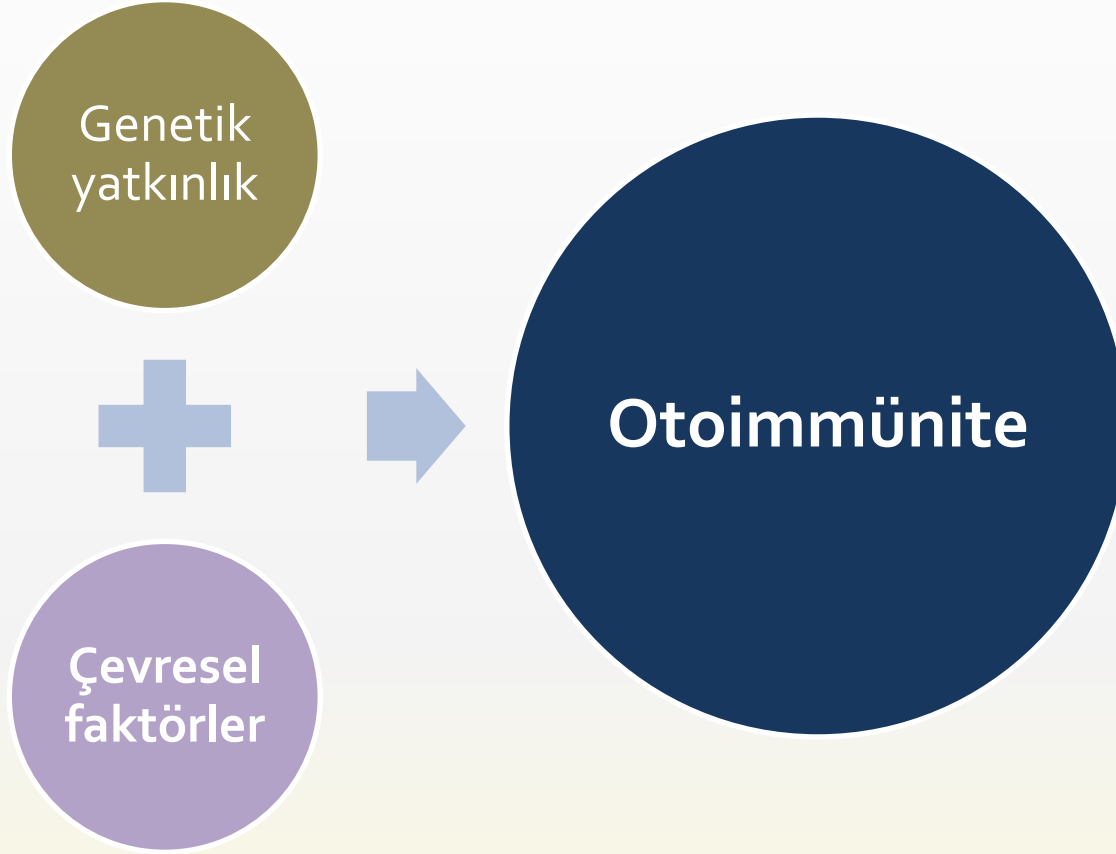
RELATIVITY, M.C. ESCHER



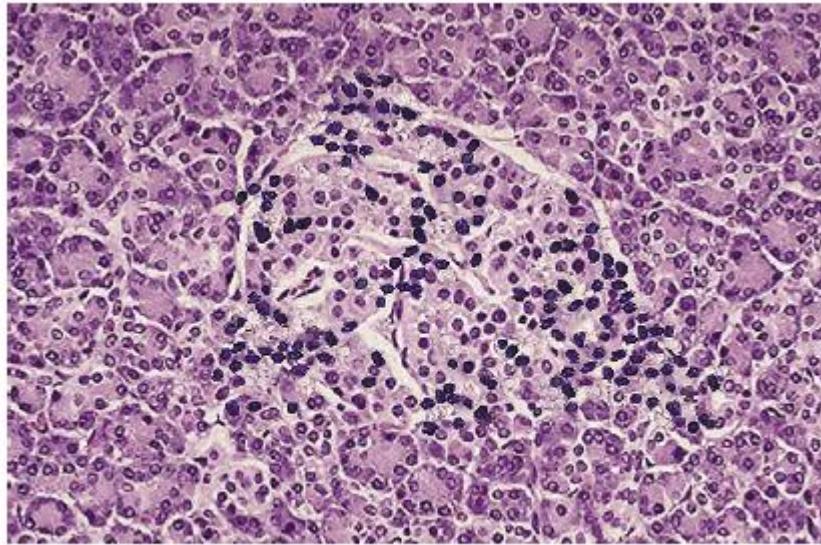
Sunum İçeriđi

- Diyabetin Oluşmasında İmmün Sistem
- Diyabet Tedavisinde İmmün Modölatörler
- Diyabetin İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Tip 1 Diyabet Otoimmün Bir Hastalıktır



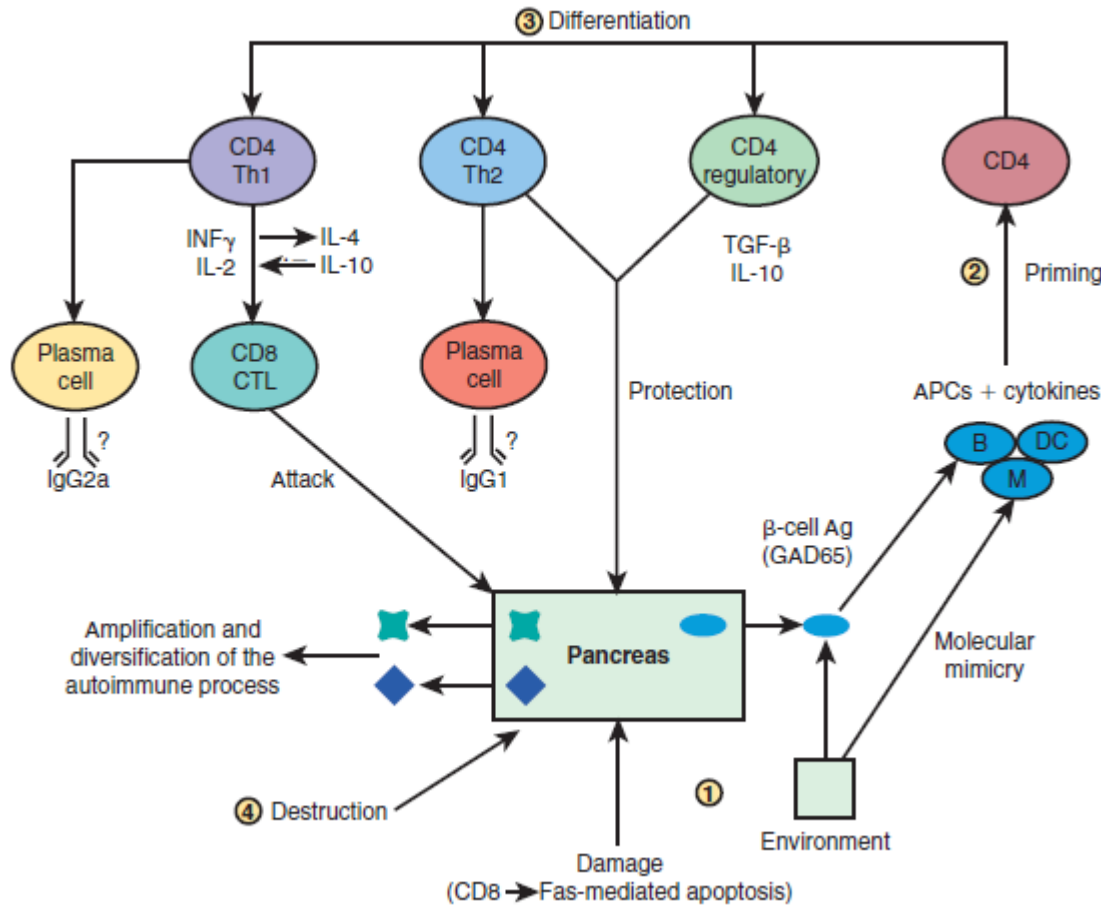
Pankreas β hücre Hasarı



1 Insulitis. The human islet (centre) is infiltrated with mononuclear cells. These are macrophages and CD8+ lymphocytes.

Medicine 2006:34(2)

İmmün Aracılı Pankreas Adacık Hücre Harabiyeti



Curr Mol Med 1:357–378, 2001.)

Genetik yatkınlık

HLA; DRB1*03-

DQA1*0501-

DQB1*0201/DRB1*0401-

DQA1*0301-DQB1*0302,

HLA39, insülin gen lokus,

IL-2R, IL-1R, CTLA₄

Çevresel etkiler

Prenatal etkiler

Bebeklikteki diyet

İnek sütü

Viral infeksiyonlar

(Konjenital rubella,

enterovirus, Coxsackie)

Bazı infeksiyonlarla

karşılaşmama

(hijyen hipotezi)

Psikolojik stres

Tip 1 Diyabet Gelişiminde Doğal Ve Kazanılmış İmmün yanıt

Moleküler taklit

Bystander etki

Poliklonal aktivasyon

Dejavu

Sekestre

antijenlerin salınımı

Apopitotik

hücreler

nekroza

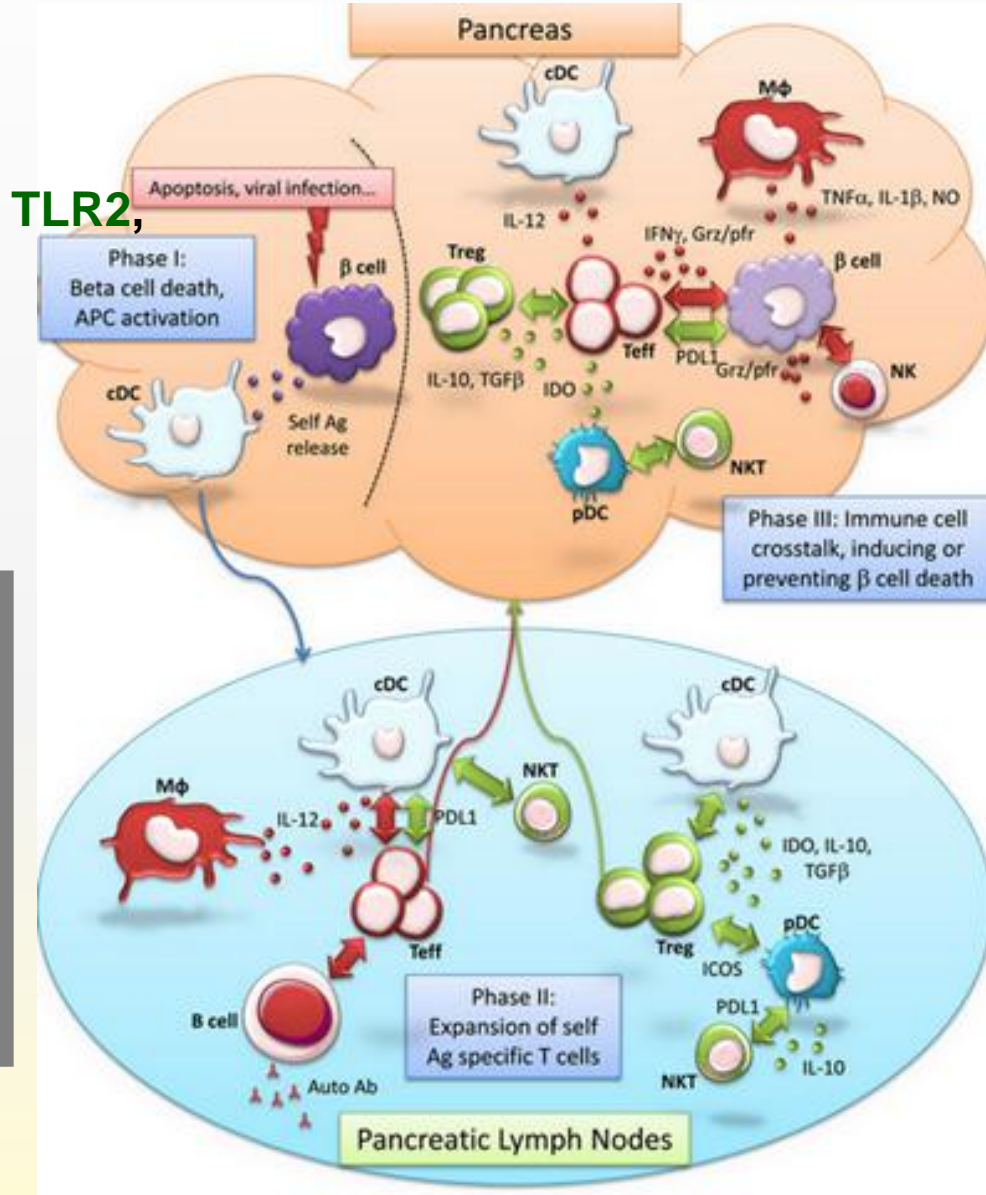
giderek ya da

kendisi?

Sinyal

moleküller

oluşturur



Self toleransın bozulması

Defektif klonal delesyon

Treg fonksiyon bozukluğu

IL-2 üretiminde azalma

FoxP3 protein ekspresyonunda,

CD25'te azalma

Treg apoptozunda artış

Tip 1 Diyabette Otoantikorlar

- İnsülin otoantikorları (IAA): Erken ak.
- Glutamik asit dekarboksilaz 65 kd ak. (GAD65)
- Tirozin fosfataz insülinoma ilişkili (IA2) ak, IA2 β
- Adacık hücre antikorları(ICA)

3 veya daha fazla otoantikor bulunanların yakınlarının 5-8 yılda diyabet olma olasılığı %70-100

1 antikor olanlarda %30

İlk 2 yılda antikor varsa diyabet olasılığı yüksek

Tip 1 Diyabette Otoantikorlar

	Çocukluk Çağı	Erişkin
Adacık hücre ak	%84	%45
İnsülin otoak.	%54	%29
GAD ak.	%68	%51
IA-2 ak	%79	%48
Multipl ak.	%70	%34

Diyabetin Doğal Seyri

Genler ve çevresel faktörler

Otoimmünitenin başlaması

β -hücre fonksiyonunun bozulması

Klinik hastalık

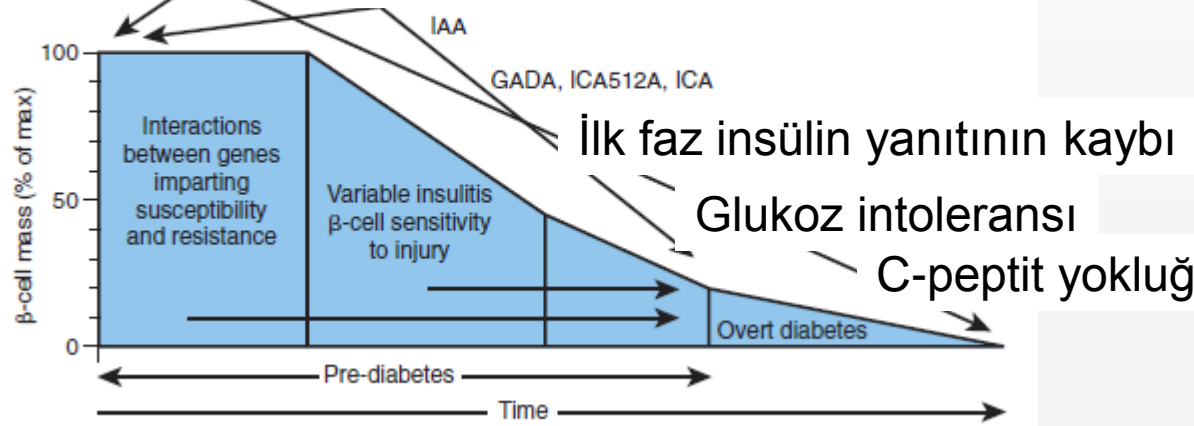
Geçici remisyon

Yerleşik diyabet

Komplikasyonlar

İmmün disregülasyon

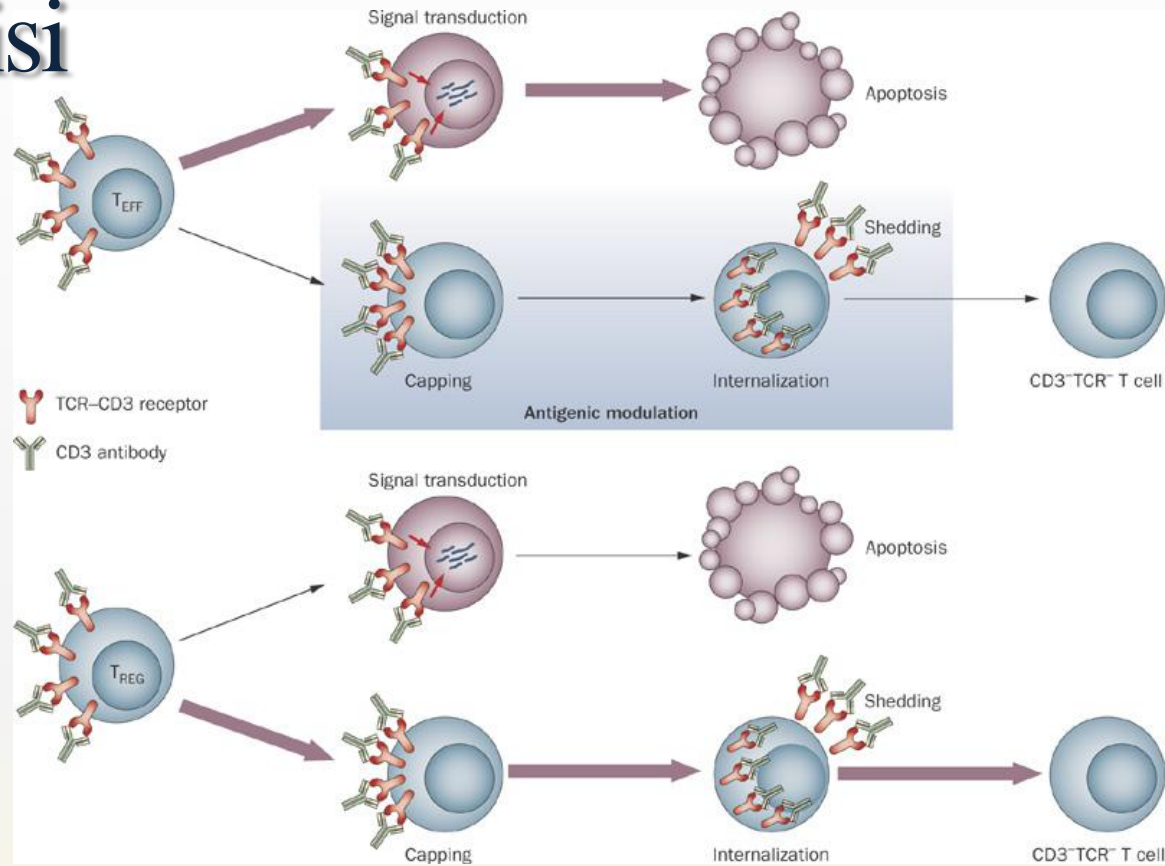
Çevresel tetikleyici ve düzenleyiciler



(Lancet 358:221–229, 2001.)

İmmünoterapi adayları	Sonuç	Kaynak
Anti-CD3 antikor Otelixizumab Teplizumab	İnsülin gereksinimini azaltma, C peptit EBV infeksiyonu, grip benzeri tablo	Keymeulen et al. Diabetologia 2010; 53: 614–23 Herold et al, Clin Immunol 2009; 132: 166–73
Siklosporin, methotreksat	Daha az insülin, yan etki!!!	Sobel et al, Acta Diabetol 2010; 47: 243–50
Mikofenolat mofetil (+antiCD25 antikor- daklizumab)	Başarısız	Gotlieb et al, Diabetes Care 2010; 33: 826–32
AntiCD20 antikor (rituximab)	C peptit düzeyi yüksek, 1 yıl sonra düşme	Pescovitz et al. N Engl J Med 2009; 361: 2143–52
İnsülin B peptit T hücre aktivasyonunu engelleme	Başarısız	Walter et al, Diabetes Care 2009; 32: 2036–40
Otolog kemikiliği transplantasyonu, umbilikal kord kanı infüzyonu	Etkisiz	Esmatjes et al, Diabetologia 2010; 53: 786–9, Haller et al. Diabetes Care 2009; 32: 2041–6
Pankreas-böbrek transplantasyonu	Otoreaktif CD4+ T hücreleri-otoantikorlar ,hiperglisemi	Vendrame et al, Diabetes 2010; 59: 947–57
Treg hücre indüksiyonu	Erken dönem etkin	Glisic et al, Cell Tissue Res (2010) 339:585–595

Anti-CD3 Antikorların T Hücrelere Etkisi

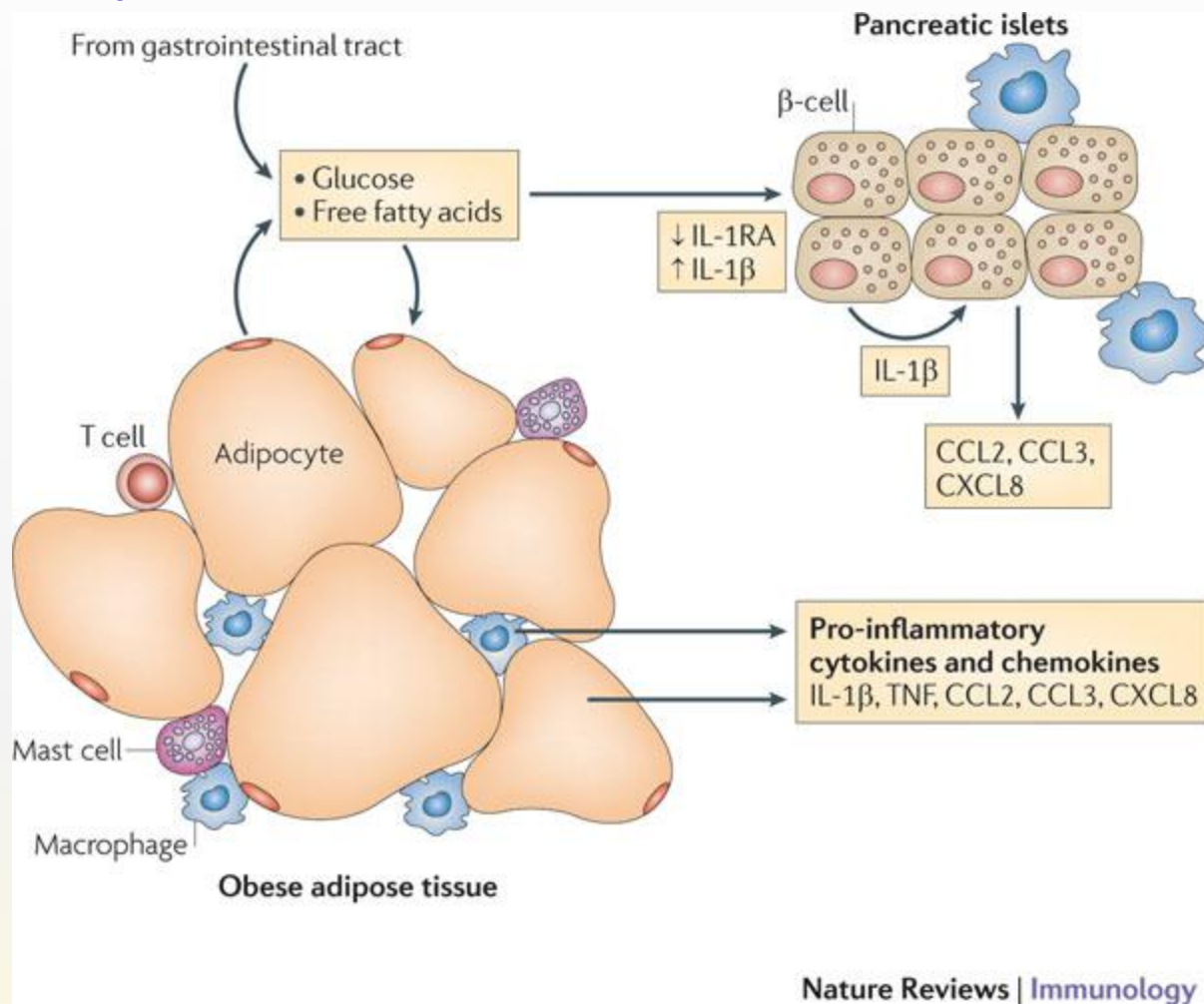


Chatenoud, L. (2010) Immune therapy for type 1 diabetes mellitus—what is unique about anti-CD3 antibodies?
Nat. Rev. Endocrinol. doi:10.1038/nrendo.2009.275

Tip 2 Diyabet

- Kronik inflamatuvar süreç
- İnflamatuvar göstergeler yüksek
 - CRP, serum amiloid A, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1
- *Advanced glycation* son ürünleri (proteinlerde glikozillenme) neden olabilir
- AGE-RAGE etkileşimi; proinflamatuvar mediyatör artışı, inflamasyon...

Tip 2 Diyabet İnflamatuvar Bir Hastalıktır



Mechanism	Drug	Trial Phase	Number of subjects	Treatment duration (weeks)	Main findings	Refs
IL-1 receptor blockade	Anakinra (Kineret; Amgen/Biovitrum)	II	69	13	↓ Glycated haemoglobin, ↓ CRP, ↑ insulin production	25
IKKβ–NF-κB inhibition	Salsalate	II	20	4	↓ FBG, ↓ CRP, ↑ insulin sensitivity, ↑ adiponectin	107
IKKβ–NF-κB inhibition	Salsalate	II	16	2–4	↓ FBG, ↓ FFA, ↓ triglycerides, ↓ CRP, ↑ adiponectin	143
IKKβ–NF-κB inhibition	Salsalate	II	40	1	↓ FBG, ↑ insulin	144
IKKβ–NF-κB inhibition	Salsalate	IIb	104	12	↓ Glycated haemoglobin, ↓ FBG, ↓ triglycerides, ↑ adiponectin	28
IL-1β-specific antibody	XOMA 052 (Xoma)	I	98	Single injection	↓ Glycated haemoglobin, ↓ CRP, ↑ insulin production	27
IL-1 receptor blockade	Anakinra (Kineret; Amgen/Biovitrum)	II	12	4	Ongoing, closed for recruitment	NCT00928876*
IL-1β-specific antibody	ACZ885 (canakinumab; Novartis)	II	231	Unknown	Ongoing, closed for recruitment	NCT00605475*
IL-1β-specific antibody	ACZ885 (canakinumab; Novartis)	II	140	48	Ongoing	NCT00995930*
IL-1β-specific antibody	ACZ885 (canakinumab; Novartis)	II	232	4	Ongoing, closed for recruitment	NCT01068860*
IL-1β-specific antibody	ACZ885 (canakinumab; Novartis)	II-III	600	17	Ongoing, closed for recruitment	NCT00900146*
IKKβ–NF-κB inhibition	Salsalate	III	284	48	Ongoing, closed for recruitment	NCT00799643*
IKKβ–NF-κB inhibition	Salsalate	II	80	12	Ongoing, closed for recruitment	NCT00330733*
IL-1β-specific antibody	XOMA 052 (Xoma)	II	325	26	Ongoing, closed for recruitment	NCT01066715*
IL-1β-specific antibody	XOMA 052 (Xoma)	II	80	48	Ongoing, closed for recruitment	NCT01144975*
IL-1β-specific antibody	LY2189102 (Lilly)	II	80	12	Ongoing, closed for recruitment	NCT00942188*
IL-1β-specific vaccine	CYT013-IL1bQb (Cytos Biotech.)	I	32	Unknown	Ongoing	NCT00924105*

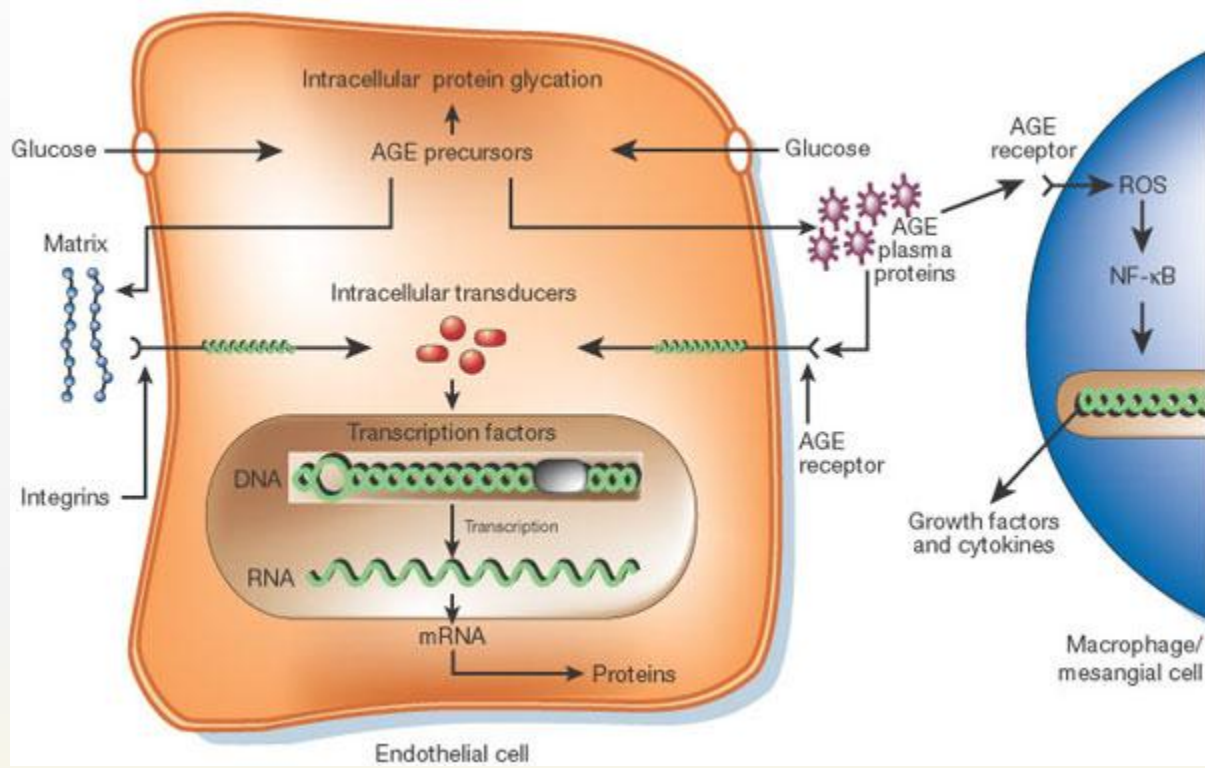
Trials with tumour necrosis factor (TNF) antagonists^{31–40} are not listed owing to the lack of effects in patients with type 2 diabetes. CRP, C-reactive protein; FBG, fasting blood glucose; FFA, free fatty acid; IKKβ, IκB kinase-β; IL-1, interleukin-1; NF-κB, nuclear factor-κB. *ClinicalTrials.gov identifier.

DIYABETİN İMMÜN FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

- Diyabetik hastalarda infeksiyonlara yatkınlık görülür (tekrarlayan infeksiyonlar, daha ağır seyir)
 - Periferik nöropati
 - Vasküler yetmezlik
 - Otonom nöropati
 - Patojenlerle kolonizasyon
 - Prokoagülan aktivite
 - Antifibrinolitik aktivite
 - Proinflamatuvar aktivite
 - Patojen tanıyan reseptörlerde artış
- İnfeksiyonlara karşı doğal, humoral ve hücre sel immün yanıtta bozulma vardır

Hipergliseminin Etkileri-1

- ***Advanced glycation* son ürünleri (AGE)**
 - Hücredeki glukoz kökenli dikarbonil prekürsörlerle hücreiçi ve dışı proteinlerin nonenzimatik reaksiyonu
 - AGE-RAGE (inflamatuvar hücreler, endotel, damar düz kası)
 - Makrofajdan proinflamatuvar sitokin ve büyüme faktörü salınımı
 - Endotelial hücrelerde reaktif oksijen metabolitleri üretimi
 - Endotelial hücre ve makrofajlarda prokoagülan aktivite
 - Düz kas proliferasyonunda , hücre dışı matrikste artma



Hipergliseminin Etkileri-2

Protein Kinaz C Aktivasyonunda Artış

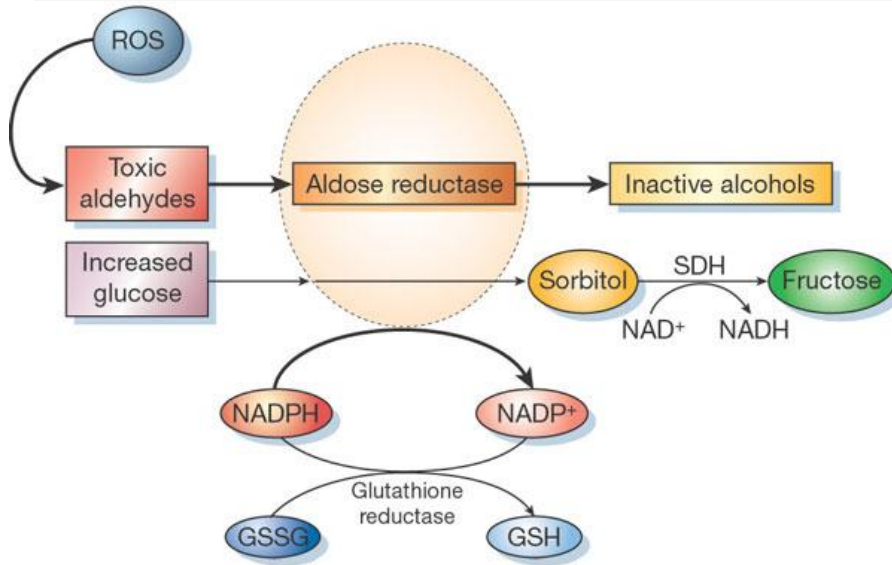
- Proanjiojenik vasküler endotelial büyüme faktöründe artış
- Vazokonstrüktör ET-1'de artış, dilatör NOS'de azalma
- TGF- β gibi profibrinojenik faktörlerin artışı
- Damar endotelinden proinflamatuvar sitokinlerin artışı

Hipergliseminin Etkileri-3

Hücreiçi hiperglisemi ve aldoz redüktazla *polyol* yolu

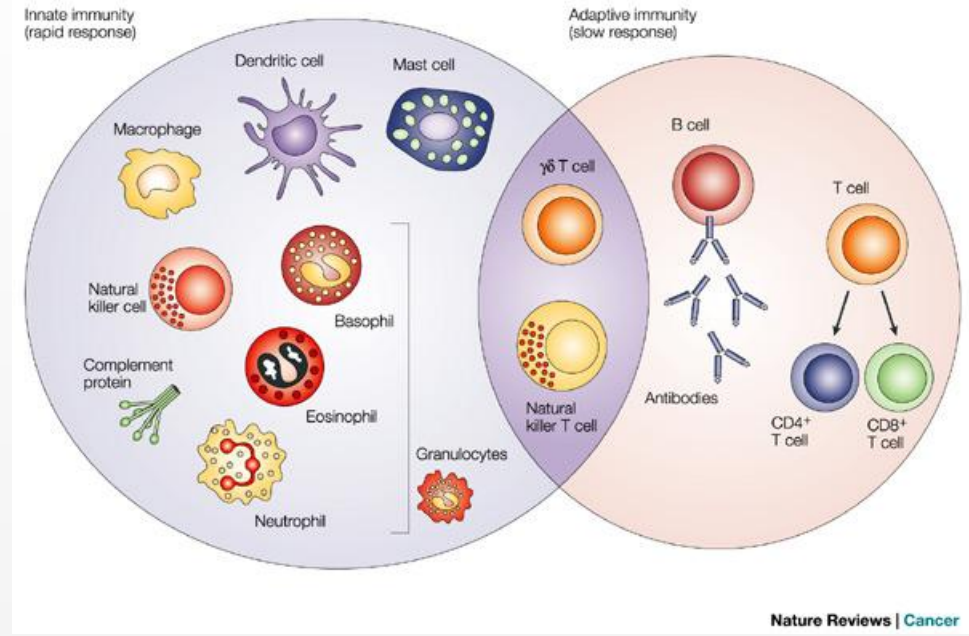
- Aldo redüktazla glukoz sorbitole çevrilir:NADPH kullanılır

Böylece oksidatif strese duyarlılık artar

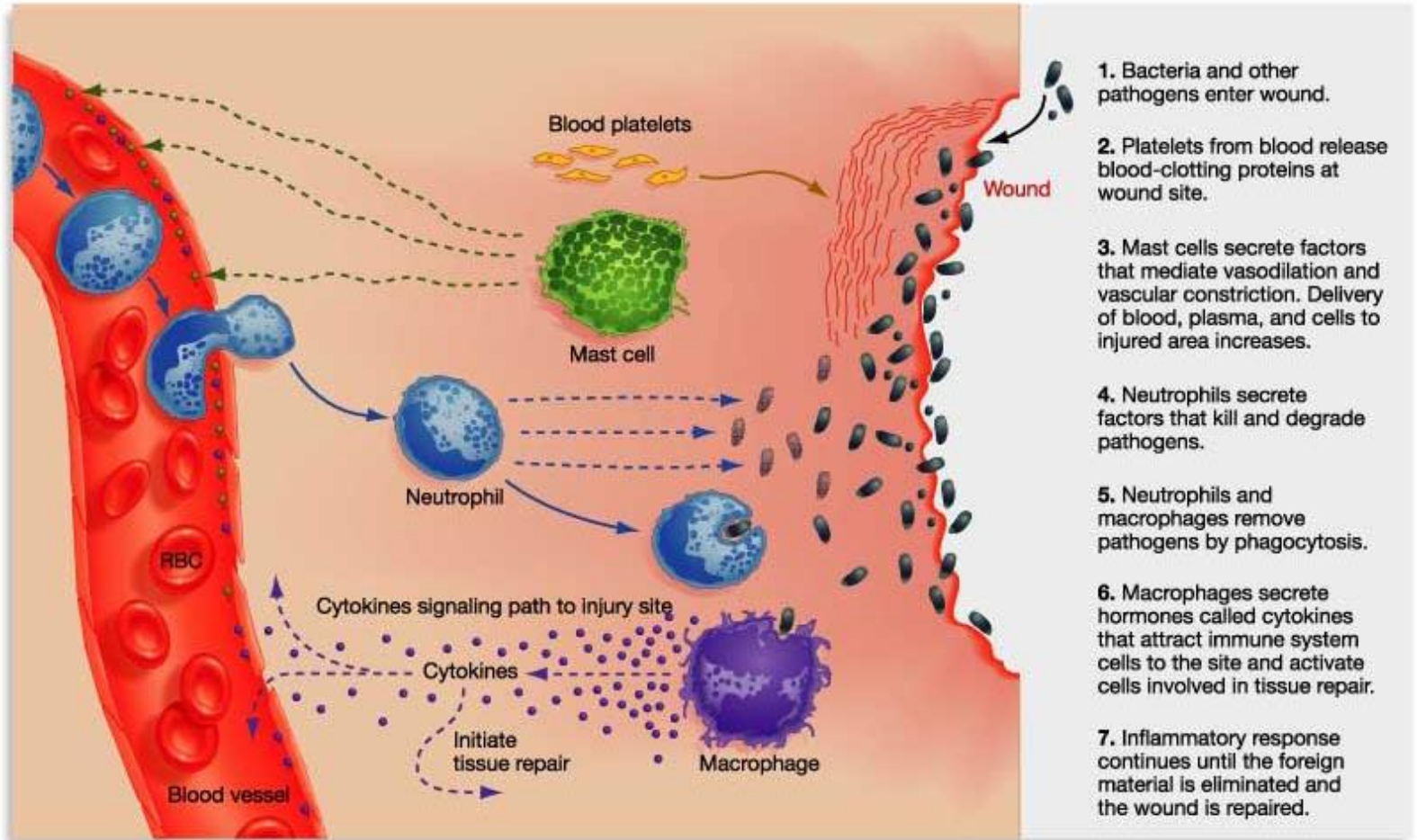


Diyabetin Doğal İmmün Yanıt Üzerine Etkisi

- Lökositler
- Sitokin
- Makrofaj
- Endotel
- Kompleman sistemi
- Kinin-bradikinin sistemi



Inflamatur Yanit



Diyabet Ve Nötrofil Fonksiyonları

Aderens ↓

Migrasyon ↓

Kemotaksis ↓

Fagositoz ↓

Hiperglisemi hücreiçi Ca^{++}
konsantrasyonunu artırır, ATP azalır

Hücreiçi öldürme ↓

Nötrofil degranülasyonu ↓

reaktif oksijen ürünleri,

süperoksit üretiminde azalma

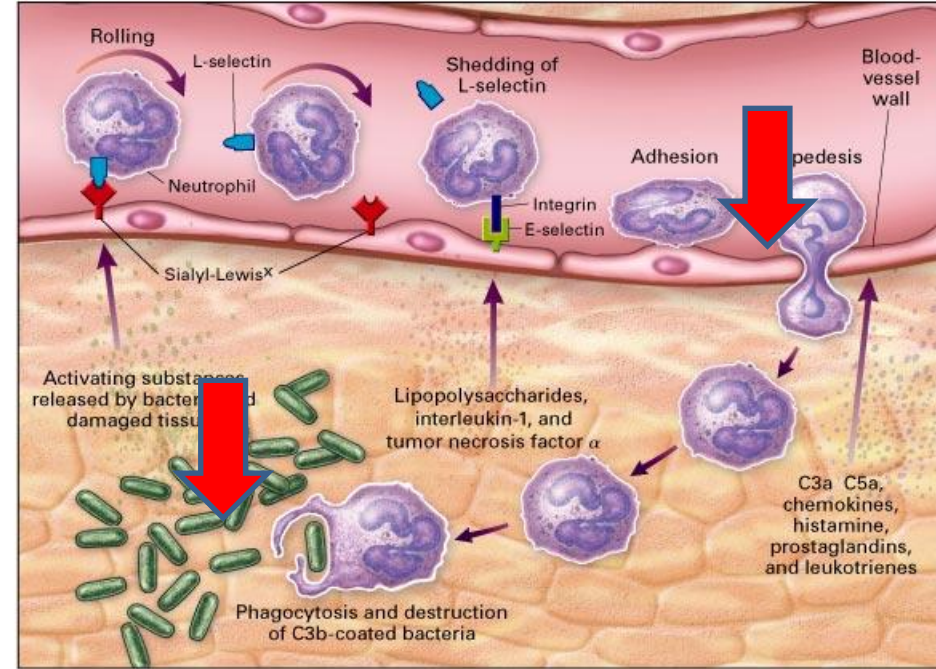
proteaz salınımında azalma

elastaz, myeloperoksidazda azalma

Hiperglisemi temel belirleyici

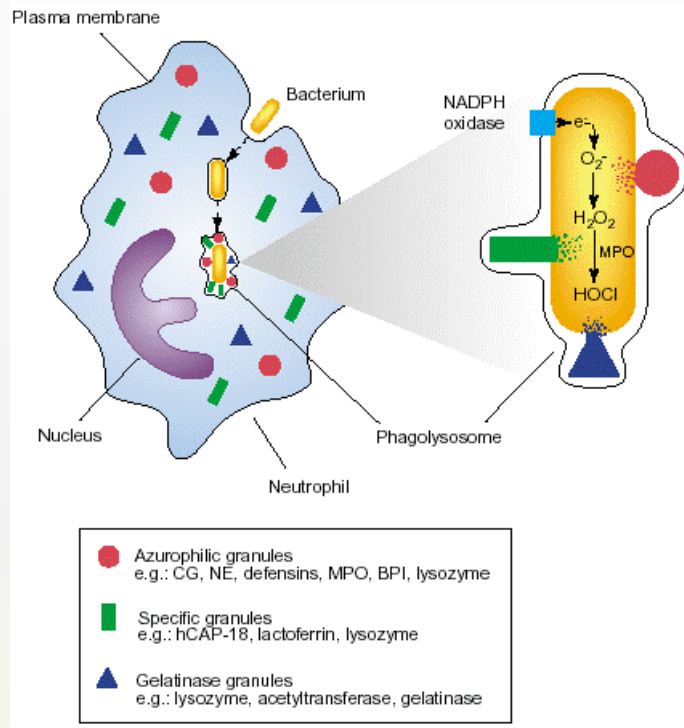
Glikolizisin bozulması

Artmış protein glikolizasyonu, polyol
yolu, serbest oksijen formasyonu,
nitrikoksit glutamat yolu



Walrand et al. *J Leukoc Biol* 2004; **76**: 1104–1110.

Nötrofillerin Bakteri Fagositozunda Oksijene Bağımlı Ve Bağımsız Mekanizmalar



Diyabetin Nötrofil Fonksiyonlarına Etkisi

- İnflamatuvar mediyatörlere mikrovasküler yanıtın azalması (bradikinin-histamin)
- Protein kaçıışının azalması-ödem
- Mast hücre degranülasyonunun azalması
- Nötrofil göçünün azalması
- Reaktif oksijen metabolitleri üretiminin azalması
- Nötrofillerden sitokin, prostoglandin salınımının azalması
- Lökosit apopitozunun artması
- Lenf nodu retansiyon kapasitesinde azalma

Nötrofil Fonksiyon Bozukluğunu Düzeltme Yaklaşımları

- Aldolaz redüktaz inhibitörleri
 - *Polyol* yolağını inhibe eder, süperoksit üretimi artar
 - Etkisi açık değil
- G-CSF
 - Kemikiliğinden pmnh farklılaşması, salınımı, fonksiyonlarında artma, süperoksit salımında artma
 - İnfeksiyonların iyileşmesinde katkısı yok, önerilmemekte

Hiperinsülinemi

Cruciani et al. *Diabetes Care* 2005; 28:454–60

İnsülinin İmmün Sistem Üzerine Etkisi

- Hiperglisemi nedeniyle olan etkileri, glukozu düşürerek
- Sekonder etkiler
 - Antiinflamatuvar etki
 - TNF- α , makrofaj migrasyon inhibitör faktör, süperoksit anyon , NF- κ B üretimini baskılar
 - Sitokinle etkilenen akut faz transkripsiyonunu inhibe eder
 - sICAM, plazminojen aktivatör inhibitör, monosit kemoatraktan protein düzeyini düşürür
 - T hücre farklılaşmasında Th2 sifi oluşturur
 - İnflamatuar mediyatörlerde azalma
 - Ateşin düşmesi
- Das UN. Nutrition 2001;17:409–413
- Viardot et al. Endocrinology 2007;148:346–353

Type 2 diabetes mellitus is associated with impaired cytokine response and adhesion molecule expression in human endotoxemia

- Diyabetik hastalarda proinflamatuvar sitokinler artmış var (TNF- α , IL-6, IL-8)
- LPS'e yanıt olarak TNF, IL-1 β , IL-6, IL-1ra artmış, ICAM-1 artışı az.
- Lokal sitokin üretimi az
- Uzamış sitokin yanıtı
- Kemokinlerde artış
 - monocyte chemoattractant-protein [MCP-1, MCP3], human cc [HCC-4], interferoninducible protein [IP-10], thymus and activation regulated chemokine (TARC)
- Nedenler; Hiperglisemi? Otonomik disfonksiyon? Andidiyabetikler (statinler?)

İnsülin direncinde artış
Hipotalamik hipofizer adrenal aksın aktivasyonu, stres hormonları, kan glukozunda yükselme

Serum lipid
seviyesinde
yükselme

Antioksidanlar
da azalma

idatif

**Apoptozda
bozulma
Antijen sunumunda
bozulma
Fagositozda
azalma**

Makrofa
disfonksiyonu

Advanced
glycation son
ürünleri
AGE

Hiperглиsemi

İnsülinde
azalma

Hipergliseminin Kompleman Sistemine Etkileri

- Kompleman aktivasyonu
 - C₄'de düşme
- Kompleman R₃ ve FcR_{III} aracılı fagositozun bozulması
- Hiperinsülinemide de benzer etki

Endotel fonksiyon bozukluğu

- Diyabetik hastalarda, hiperglisemide dolaşımdaki adezyon moleküllerinde artış; ICAM-1, VCAM-1, ve E-selectin
- LPS verilmesi sonucu zayıf artış
- Oksidatif stres, hiperglisemi adezyon moleküllerini, proinflamatuvar sitokinleri vasküler hücre büyüme faktörünü aktive eder
- Nitrik oksit sentez bozukluğu
- Vazokonstriksiyon, trombosit lökosit adeeransında artış, nitrik oksit salınımında azalma
- Obesitede proinflamatuvar sitokin artışı endotelte inflamatuvar kaskada yol açar
- Kardiyovasküler ve enfeksiyöz komplikasyonlar
 - Prokoagülan yanıt artışı
 - Hiperinsülinemi, fibrinolizisi inhibe eder
 - Schuetz et al.Diabetes Care, 2011

Kazanılmış İmmün Yanıt

- Kontrol altında olmayan diyabette hücresel immün yanıt azalır
 - Primer protein antijenlere CD₄⁺ yanıt azalır
 - Gecikmiş hipersensitivite bozulur
 - İnflamatuvar-antiinflamatuvar sitokin dengesinde bozulmaya bağlı olarak
 - Antijen sunumunda yetersizliğe bağlı olarak
- Metabolik kontrolü iyi olanlarda sekonder immün yanıt ve bellek yanıt normaldir...
- Erken hücre ölümü (yüksek glukoz konsantrasyonuna bağlı)

Hepatit B aşısına yanıt

- Gençlerde diyabetik olan ve olmayanlar arasında fark yok
- Yaşla birlikte azalma var:
 - $40 \leq 40Y$; %90
 - $40-59Y$; %80
 - $60-69Y$; %65
 - $\geq 70Y$; <%40
- ACIP; 19-59 yaş arası HBV aşısı öneriyor
kategorisi A-2, 60 Y üstü kategori B-2
- MMWR / December 23, 2011 / Vol. 60 / No. 50

Humoral İmmün Yanıt

- Glikolizasyona bağlı immunglobulin biyolojik fonksiyonları bozulabilir
- Diyabetik farelerde IgG ve IgM üretimi azalmıştır.
 - Rubinstein Clin Exp Immunol 2008;154: 235–246
- Dolaşımda IgG düzeyi daha az (kontROLSUZ diyabetiklerde)
- IgG'nin antijen bağlama özelliği azalmış (nonenzimatik glikasyon)
- Aşı yanıtları iyi.
 - Gupta et al. Infect Dis Clin N Am 21 (2007) 617–638

Diyabet; immünyetede deęiřim

	Humoral		Hücreesel	
Doğal İmmünyete	Kompleman	↓	PMN	↓=
	Stimülyasyon olmadan sitokin	↑	Monosit	↓
	Stimulasyon sonrası sitokin	↓=		
Kazanılmış immünyete	İmmunglobulinler	=	T lenfositler	↓
Aderens		↑		