

# Endotelin İşlevleri ve Hastalıklarla İlişkisi

## The Functions of the Endothelium and its Relationship with Diseases: Review

Dr. Esin İLERİ GÜREL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fizyoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.09.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Esin İLERİ GÜREL  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
eileri@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** Endotel bütün damarların iç duvarını döşeyen, 1 kg ağırlığında bir organdır. Kan ve dokular arasında biyolojik olarak aktif bir bariyer oluşturur. Bu bariyer vasküler tonusun düzenlenmesi, inflamatuvar yanıtın ve vasküler geçirgenliğin kontrolü, koagülasyon ve fibrinolitik dengeleme gibi önemli roller üstlenmiştir. Endotelin işlevsel ve morfolojik yapısındaki herhangi bir değişiklik normal fizyolojik süreçlerin kaybına neden olur. Bu durum endotel disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Disfonksiyon gelişen endotelin bariyer işlevi bozulur; vazoaaktif maddelerin yapımında artma veya azalmaya bağlı olarak vazomosyon bozulur ve protrombotik/prokoagülan aktivite artar. Endotel disfonksiyonunun araştırılmasında en çok kullanılan ölçüt nitrik oksit bağımlı vazodilatasyondur. Endotel disfonksiyonu geliştiğinde asetilkolin veya hiperemi ile nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon oluşmamaktadır. Damar tonusunda endotele bağımlı gerçekleşen bu değişik, endotelin diğer işlevleri açısından da dolaylı bir gösterge oluşturmaktadır. Endotelden salınan gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki denge vasküler homeostazın oluşmasını sağlar. Bu denge bozulduğu zaman vazokonstriksiyon, lökosit adezyonu, trombosit aktivasyonu, tromboza yakınlık, pıhtılaşma bozuklukları, pro-oksidatif değişiklikler ve vasküler inflamasyon meydana gelmektedir. Endotel disfonksiyonu vasküler bozuklukların en erken belirtisidir ve pek çok patolojik durumda ve hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. Hipertansiyon, diyabet gibi kardiyovasküler riskin yüksek olduğu hastalıklarda, obezitede, sistemik inflamasyonda, yaşlılıkta, sigara kullananlarda, hiperlipidemisi ve hiperhomosisteinemi olanlarda endotel disfonksiyonuna rastlanmaktadır. Endotel disfonksiyonu ile hastalıklar arasındaki ilişkinin anlaşılması, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavi seçenekleri açısından önem kazanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Endotel, damar; damar genişlemesi; kan pıhtılaşması; inflamasyon

**ABSTRACT** Endothelium is an organ weighing 1 kg which lines the inner wall of all blood vessels. It constitutes an active biologic barrier between the blood and tissues. This barrier plays crucial roles like regulating vascular tone, controlling inflammatory response and vascular permeability, balancing coagulation/fibrinolysis. Any change in the functional and morphological structure of the endothelium causes the loss of normal physiological processes. This state is called as endothelial dysfunction. In the dysfunctioning endothelium the barrier function impairs, the vasomotion impairs because of increased or decreased production of vasoactive factors, the prothrombotic/procoagulant activity increases. The most commonly used method for investigating endothelial dysfunction is nitric oxide-dependent vasodilatation. The nitric oxide-dependent vasodilatation can not occur with acetylcholine or hyperemia in endothelial dysfunction. This change coming up in endothelium-dependent vascular tone represents an indirect marker for other functions of the endothelium. The balance between the endothelium-derived relaxing and contracting factors maintains vascular homeostasis. When this balance is impaired, vasoconstriction, leukocyte adhesion, thrombocyte activation, predisposition to thrombosis, impaired coagulation, pro-oxidative changes and vascular inflammation take place. Endothelial dysfunction is the earliest sign of the vascular disorders and is seen in many pathological state and diseases. Endothelial dysfunction is associated with diseases having increased cardiovascular risk such as hypertension and diabetes, atherosclerosis, obesity, systemic inflammation, aging, smoking, hyperlipidemia and homocysteinemia. Understanding the relationship between the endothelial dysfunction and the diseases is important for the prevention and treatment options for these diseases.

**Key Words:** Endothelium, vascular; vasodilation; blood coagulation; inflammation

**E**ndotel hücreleri vasküler homeostazın düzenleyicisi olan hücrelerdir. Bir yandan dolaşımdaki hücrelerle, diğer yandan damar duvarında bulunan düz kas hücreleri ile etkileşirler. Ayrıca, kan ve doku arasındaki sınırı oluşturdıkları için kanın kompozisyonundan ve kan akımından fazlaca etkilenirler. Endotel hücreleri tüm bu değişikliklere yanıt vermek zorundadırlar ve bu yanıtın değişmesi pek çok hastalığa zemin hazırlar.

## ENDOTELİN GENEL YAPISI

Endotel 1 kg ağırlığında,  $1-6 \times 10^{13}$  hücreden oluşan bir organdır.<sup>1</sup> Bu hücreler düz bir satıh oluştururlar, tek sıra halinde dizilirler ve merkezi yerleşimli bir çekirdekleri vardır. Vasküler endotel hücrelerinin anatomik olarak 3 önemli yüzü bulunur. Luminal yüz shear stres (yüzeye paralel bir kuvvetin yüzeyde oluşturduğu gerilme), gerim, hidrostatik basınç gibi mekanik kuvvetlere maruz kalan ve dolaşımdaki hücrelerle etkileşen yüzüdür. Lateral yüzde endotel hücreleri birbirleri ile etkileşirler. Abluminal olarak ise ekstraselüler matriks ve düz kas hücreleri/perisitler ile etkileşirler.<sup>2</sup>

Endotel hücreleri bazal membran adı verilen yoğun bir ekstraselüler matriks katman üzerinde yerleşmiştir. Bazal membranın altındaki tabaka büyük damarlarda düz kas hücrelerinden ve kapillerlerde perisit adını alan, kasılabilen mezenkimal hücrelerden meydana gelir. Bu hücreler elastin, kollajen ve proteoglikanlardan zengin 3 boyutlu bir bağ dokusu ağı içine gömülmüştür. Ufak çaplı damarlar spesifik organların veya dokuların içinde bulunurlar ve bu organların bağ dokusundan destek alırlar.<sup>3</sup>

Yüksek kan akım hızlarının olduğu büyük damarlarda akıma karşı durabilmek ve yerlerini koruyabilmek için endotel hücreleri bazal membrana tutunmak zorundadırlar. İntegrin proteinlerinden oluşan fokal adezyonlar sayesinde endotel hücreleri abluminal yüzlerinden bazal membrana sıkıca tutunurlar. Endotel hücrelerinin birbirlerine tutundukları lateral yüzlerinde ise sıkı bağlantılar (tight junctions), adheren bağlantılar (adherens junctions) ve "gap junction"lar bulunur.<sup>4</sup>

Endotel hücreleri aktin filamentlerinden oluşan bir hücre iskeleti ile kaplanmıştır.<sup>5</sup> Bu hücre iskeleti endotel hücrelerine mekanik etkilere karşı koyma ve şekil değiştirme yeteneği kazandırır. Endotel hücrelerinin luminal, lateral ve abluminal yüzlerinde mekanik değişiklikleri algılayan mekanoreseptörler bulunur. İyon kanalları, tirozin kinaz reseptörleri, NADPH oksidaz, G proteinleri ve kaveolalar mekanoreseptör olarak görev yapabilmektedir.<sup>6</sup> Bu reseptörler hücre iskeleti ile birbirlerine ve çekirdeğe bağlanmışlardır. Shear stres gibi mekanik değişiklikler bu reseptörlerin uyarılmasına ve hücre iskeletinin değişmesine neden olur.<sup>7</sup> Özellikle arterlerde ve arteriyollerde endotel hücreleri uzun eksenleri kan akımı yönünde olacak şekilde belirgin olarak uzarlar.<sup>5</sup>

Kaveolalar 50-100 nm büyüklüğünde plazma zarı girintileridir.<sup>8</sup> Kaveola içinde yer alan kaveolin proteini endositoz, lipid homeostasisi ve sinyal iletimi gibi pek çok endotelial işlevin düzenlenmesinde rol alır. Kaveolin-1 eksikliği olan deney hayvanlarının endotellerinde kaveolaların oluşmadığı, endositoz, vazoregülasyon ve lipid homeostaz defektlerinin meydana geldiği gözlenmiştir.<sup>2</sup>

## ENDOTELİN İŞLEVLERİ

### BARİYER İŞLEVİ

Endotel hücreleri kan ve dokular arasında moleküllerin geçişini kontrol eden seçici bir bariyer oluşturur. Luminal yüzlerinde hücre zarına bağlı proteoglikan ve glikoproteinlerden oluşan negatif yüklü glikokaliks tabakası bulunur. Bu jelimsi tabaka endotelin dolaşımda bulunan hücrelerle doğrudan temasını önler. Lateral yüzde yer alan sıkı bağlantılar da hücreler arası boşluğa molekül ve sıvı geçişini sınırlandırarak geçirgenliğin derecesini belirler.

Endotelin damar geçirgenliğindeki rolü, damarın tipi ve yerine bağlıdır. Kapillerler ve postkapiller venüller, dolaşımın değişim damarları olarak rol oynarlar. Kapillerler farklı dokularda değişik hücre morfoloji gösterirler:

1. Devamlı kapiller'in damar duvarında por yoktur. Endotel hücreleri birbirlerine sıkıca tutunmuştur ve çok sayıda sıkı bağlantı içerirler. Devam-

lı kapillerler için en iyi örnek kan-beyin bariyeridir. Kan-beyin bariyerinde geçirgenlik azdır ve pek çok maddenin kandan santral sinir sistemi (SSS)'ne geçişi sınırlıdır.<sup>2,10</sup>

2. Fenestralı kapillerin damar duvarında fenestra denilen 80-100 nm çapında küçük açıklıklar vardır. Fenestralar ince, geçirgen bir diyafram ile çevrelenmiştir ve makromoleküllerin geçişine izin verir. Fenestraların arkasında bazal membran devam eder. Az sayıda sıkı bağlantı içeren fenestralı kapiller böbrek glomerüllerinde ve koroid pleksusta bulunmaktadır.<sup>2,10</sup>

3. Aralıklı kapiller veya sinüzoidlerin fenestralarında ise diyafram yoktur. Bazal membran da aralıklıdır ve fenestraların arkasında devam etmez.<sup>11</sup> Aralıklı kapillere başlıca karaciğer olmak üzere dalak ve kemik iliğinde rastlanmaktadır.<sup>2</sup>

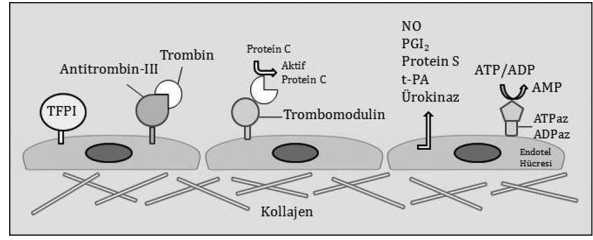
Postkapiller venüller ise dokular arasında çok az morfolojik fark gösterirler. Bazal membranları daha incedir ve lateral bağlantılarını modüle etme kapasiteleri daha yüksektir. Venüller inflamasyon sırasında geçirgenliğin en çok arttığı damar bölgeleridir ve özellikle lökositlerin ekstrasvazasyonunda rol alırlar.<sup>12-13</sup> Vazoaktif maddelerin reseptörleri bakımından zengindirler. Anjiyogenez sırasında öncül görevi görürler.<sup>14</sup>

## PIHTILAŞMA VE FİBRİNOLİZ

Endotel hücreleri pıhtılaşmanın ve fibrinolizin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Endotel hücreleri normal şartlar altında kanın pıhtılaşmasını inhibe ederek kan akımının sürekli olmasını sağlarlar. Ancak damar hasarı gerçekleştiğinde prokoagulan ve protrombotik etkiler gösterirler.

### I. ANTİKOAGÜLAN, ANTİTROMBOTİK ETKİLER

Bazı pıhtılaşma faktörlerinin aktive olabilmesi için fosfatidilserin içeren fosfolipid bir yüzeye ihtiyaç vardır. Fosfatidilserin pek çok hücrenin aksine endotel membranının dış yüzünde yer almaz ve pıhtılaşma faktörlerinin endotel yüzeyine teması ile aktive olmalarına engel olur.<sup>2</sup> Glikokaliks tabakası da negatif yükü ile pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek bu inaktivasyona katkıda bulunur.

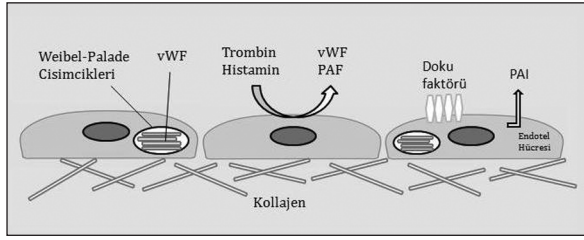


**ŞEKİL 1:** Damar endotelindeki antikoagulan ve antitrombotik mekanizmalar. TFPI: Doku faktörü yolağı inhibitörü; NO: Nitrik oksit; PGI<sub>2</sub>: Prostaglandin; t-PA: Doku plazminojen aktivatörü; ATP: Adenin trifosfat; ADP: Adenin difosfat; AMP: Adenin monofosfat; ATPaz: Adenin trifosfataz; ADPaz: Adenin difosfataz.

Antitrombin III, hem dolaşımında hem de endotel glikokaliksindeki heparan sülfatlara tutunmuş olarak bulunur. Pıhtılaşma yolağındaki serin proteazlara (Faktör II, IX, X, XI, XII) bağlanarak onları inhibe eder (Şekil 1). Endotel yüzeyine bağlı bulunan trombomodülin de trombinin bağlayarak pıhtılaşma olayını yavaşlatır. Aynı zamanda trombomodülin-trombin kompleksi, FV ve FVIII'i inaktive eden plazma proteini protein C'yi aktive eder. Protein C'nin etkili olabilmesi için gerekli bir kofaktör olan protein S de yine endotel tarafından salınır. Endotel hücreleri tarafından sentezlenen doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI) de FVII-doku faktörü kompleksini inhibe ederek pıhtılaşmanın ekstresek yolağını bloke eder.<sup>2</sup>

Endotelden salınarak trombositleri inaktive eden başlıca maddeler nitrik oksit (NO) ve prostasiklidir.<sup>15</sup> Her iki madde de endotelden sürekli olarak salınır, ancak bradikinin, trombin gibi pıhtılaşma sürecinde de yer alan ajanlar bu salgıyı artırarak trombus oluşumunu sınırlar. NO ve prostasiklinin yanı sıra endotel yüzeyindeki ektonükleotidazlar da trombositlerin agregasyonuna yol açan ATP ve ADP'yi, AMP ve adenozine parçalayarak trombositlerin agregasyonunu önlerler.<sup>16</sup>

Endotel hücreleri fibrinolizin kontrolünde de görev alırlar. Endotelden salınan plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin fibrini parçalayarak trombusün çözülmesine neden olur. t-PA endotelden sürekli olarak salgılanırken, ürokinaz daha çok aktive olmuş endotel tarafından salgılanır.<sup>3,15,16</sup>



**ŞEKİL 2:** Damar endotelindeki prokoagülan ve protrombotik mekanizmalar  
vWF: Von Willebrand faktör; PAF: Platelet aktive edici faktör;  
PAI: Plazminojen aktivatörü inhibitörü

## II. PROKOAGÜLAN, PROTROMBOTİK ETKİLER

Endotel hücreleri sitokinler veya damar hasarı sonucunda uyarıldıklarında prokoagülan/protrombotik faktörler salgılamaya başlarlar. Platelet aktive edici faktör (PAF) trombin ya da histamin gibi ajanlarla uyarılmış endotel tarafından salınır ve trombositlerin endotele adezyonuna yol açar (Şekil 2). Bir diğer mediatör von Willebrand faktör (vWF)'dür. Endotel hücreleri vWF'nin ana kaynağını oluştururlar. vWF endotel tarafından sürekli olarak plazmaya ve subendotelyal matrikse salgılanır. Ayrıca endotel hücrelerinde Weibel-Palade cisimcikleri içinde depo edilirler. Endotel hücreleri uyarıldıkları zaman cisimciklerin zarla füzyonu çok miktarda vWF'nin kana geçmesine neden olur. vWF pıhtılaşma faktörlerinden FVIII'in stabilizasyonu için gereklidir.<sup>15,16</sup>

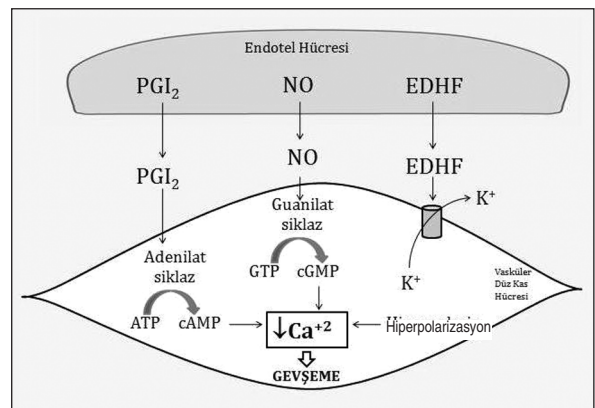
Pıhtılaşmanın ekstresek yolağını aktive eden temel etken, doku faktörünün açığa çıkmasıdır. Doku faktörü bazal membranın altında ve fibroblast gibi hücrelerin yüzeyinde bulunurken, endotel hücrelerinde bulunmaz. Bu nedenle normalde pıhtılaşma faktörlerinin doku faktörü ile teması mümkün değildir. Doku faktörü damar hasarı veya inflamasyon sonrasında endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve luminal yüzlerine yerleşerek ekstresek yolağı başlatan FVII-doku faktörü kompleksinin oluşmasına neden olur.<sup>15,16</sup>

Endotel hücreleri uyarıldıklarında fibrinoliz üzerindeki etkileri de değişir. t-PA'nın doğal inhibitörü olan plazminojen aktivatörü inhibitörü (PAI) yine endotel hücreleri tarafından üretilir ve fibrinolizi inhibe ederek prokoagülan meyili artırır.<sup>15</sup>

## VASKÜLER TONUSUN DÜZENLENMESİ

Endotel vasküler tonusun düzenlenmesinde salgıladığı maddelerle önemli bir rol üstlenir. NO, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) ve endotelin (ET) bu amaçla endotelden salınan maddelerdir.<sup>3</sup> NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından oksijen ve L-arjinin'den sentezlenir. Endotel hücreleri sürekli olarak NO salgırlar, ancak shear stres ve bazı maddeler (asetilkolin, anjiyotensin II, bradikinin, histamin, adenin nükleotidler, araşidonik asit, serotonin, trombin) bu salgıyı artırır.<sup>3,16-23</sup> Fizyolojik sınırlar içindeki shear stres endotel hücrelerin normal işlev görebilmeleri için gereklidir ve shear stres saniyeler içinde eNOS yapımını artırarak NO salınımını artırır.<sup>24-32</sup> NO oluştuktan sonra vasküler düz kas hücrelerine diffüze olur ve guanilat siklazı aktive eder. Artan cGMP vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur (Şekil 3). NO bazal tonusu etkilemesinin yanı sıra, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, düz kas migrasyonu ve proliferasyonunu da inhibe eder.<sup>33-36</sup>

Vasküler endotelin salgıladığı PGI<sub>2</sub>'de damar düz kasında cAMP miktarını artırarak hücre içi Ca<sup>++</sup> miktarının azalmasına ve damar düz kasının gevşemesine yol açar.<sup>37</sup> EDHF, endotelden salınan bir diğer vazodilatör maddedir. EDHF düz kas hü-

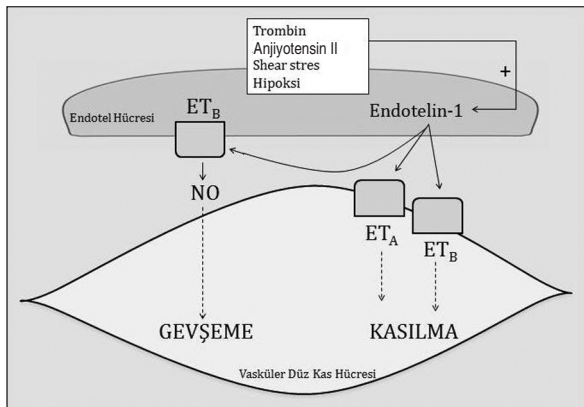


**ŞEKİL 3:** Nitrik oksit, prostasiklin ve EDHF'nin damar düz kas hücreleri üzerine etkisi.

PGI<sub>2</sub>: Prostasiklin; NO: Nitrik oksit; EDHF: Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör; ATP: Adenozin trifosfat; cAMP: Siklik adenozin monofosfat; GTP: Guanozin trifosfat; cGMP: Siklik guanozin monofosfat; Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum; K<sup>+</sup>: Potasyum.

relerinde  $Ca^{++}$  bağımlı  $K^+$  kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olur ve gevşeme yaratır.<sup>38</sup> Vazodilatasyona neden olan bu üç madde farklı damar bölgelerinde önem kazanırlar. NO daha çok büyük çaplı damarlarda vazoregülasyondan sorumlu iken, EDHF küçük çaplı damarlarda veya NO salınımının bozulduğu büyük çaplı damarlarda vazoregülasyondan sorumludur.<sup>39</sup>

Damar düz kasında gevşemeye yol açan bu faktörlerin yanı sıra ET endotelden salınan önemli bir vazokonstriktör maddedir. Yapısal olarak benzer 3 ET molekülü (ET-1, ET-2, ET-3) bulunur.<sup>40</sup> ET-1 endotelden salınan formudur, ayrıca solunum epiteli, makrofajlar, fibroblastlar, kardiyak miyositler, nöronlar ve langerhans adacıkları tarafından da üretilebilir. ET-2 esas olarak overler ve intestinal hücrelerde sentezlenirken, ET-3' de daha çok nöronlarda ve renal tübül epitelinde yapılır.<sup>40</sup> Damar duvarında ise iki tip ET reseptörü (ET-A ve ET-B) vardır. Damar düz kasında yerleşmiş olan ET-A reseptörleri vazokonstriksiyon ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu yönetir. ET-B reseptörleri ise daha yoğun olarak endotel hücre duvarında bulunur. ET-1'in endotelde yerleşmiş ET-B reseptörlerine bağlanması NO salınımına ve vazodilatasyona neden olur.<sup>41</sup> Damar düz kas hücrelerinde bulunan ET-B reseptörlerinin aktivasyonu da yine vazokonstriksiyona neden olmaktadır. ET-1, endotel hücrelerinde depo edilmez, ancak trombin, anjiyotensin II, shear stres, hipoksi gibi uyaranlarla de novo sentezlenir.<sup>42</sup> (Şekil 4)



**ŞEKİL 4:** Endotelinin damar düz kas hücreleri üzerine etkisi.  
ET: Endotelin; NO: Nitrik oksit.

## İNFLAMASYON

Endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine ulaşmasını koordine ederler. Salgılandıkları sitokin ve büyüme faktörleri ile lökositlerin adezyon ve migrasyonlarını yönetirler. İnflamasyon sırasında salınan lipopolisakkaridler, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin (IL)-1 gibi sitokinler endotel hücrelerinin proinflamatuvar bir fenotip kazanmasına yol açar ve endotel yüzeyinde adezyon molekülleri belirir. Bu adezyon moleküllerinden selektinler inflamasyon sırasında lökositlerin dokuya göçüne aracılık eder. E-selektinler endotel hücresi üzerinde inflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile sentezlenir.<sup>16</sup> P-selektinler ise endotel hücrelerinde Weibel-Palade cisimcikleri içinde depolanırlar. İnflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile cisimciklerin zarla birleşmesi P-selektinlerin endotel hücre zarına yerleşmesine yol açar. Lökosit yüzeyinde ise L-selektinler bulunmaktadır. Bu üç grup selektin arasındaki etkileşim lökositlerin endotele tutunmasına ve endotel yüzeyinde yuvarlanmaya başlamasına neden olur. Endotel tarafından salınan PAF'de lökositlerin adezyonunu artırır.<sup>43</sup> Lökositlerin endotele tutunduktan sonra sıkıca yapışması ve ekstrasvaze olabilmesi için başka adezyon molekülünün aktivasyonu gereklidir. Salınan inflamatuvar sitokinler lökosit zarında bulunan integrinlerin afinitesinin değişmesine yol açar. İntegrinler endotelde bulunan ligandları ile etkileşerek lökositlerin inflamasyon alanına göçünü yönetirler.<sup>16</sup> Aktive olan endotel hücrelerinin hücre iskeletinde meydana gelen değişiklikler de lateral yüzlerinde bulunan hücreler arası bağlantıların açılmasına neden olur. Endotel hücreleri ve lökositler salgılandıkları proteazlar ile bazal membranı parçalarlar ve lökositler açılan aralıklardan geçerek dokuya ulaşır.<sup>2</sup> Böylece endotel hücreleri salgılandıkları mediatörler ve kan hücrelerinin inflamasyon sahasına ulaşması için gerçekleştirdikleri yapısal değişiklikler ile inflamatuvar sürecin önemli basamaklarında rol oynarlar.

## ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotelin işlevsel ve morfolojik yapısındaki herhangi bir değişiklik normal fizyolojik süreçlerin

kaybına neden olur. Bu durum endotel disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Disfonksiyon gelişen endotelin bariyer işlevi bozulur; vazoaaktif maddelerin yapımında artma veya azalmaya bağlı olarak vazomasyon bozulur ve protrombotik/prokoagülan aktivite artar. Endotel disfonksiyonunun araştırılmasında en çok kullanılan ölçüt endotel bağımlı vazodilatasyondur. Endotel disfonksiyonu geliştiğinde asetilkolin veya hiperemi ile NO-bağımlı vazodilatasyon oluşmamaktadır. Damar tonusunda endotele bağımlı gerçekleşen bu değişiklik, endotelin diğer işlevleri açısından da dolaylı bir göstere oluşturmaktadır.<sup>44</sup> Endotelden salınan gevşetici ve kasıcı faktörler arasındaki denge vasküler homeostazın oluşmasını sağlar. Bu denge bozulduğu zaman vazokonstriksiyon, lökosit adezyonu, trombosit aktivasyonu, tromboza yatkınlık, pıhtılaşma bozuklukları, prooksidatif değişiklikler ve vasküler inflamasyon meydana gelmektedir.<sup>45</sup>

Hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler risk yaratan pek çok hastalıkta endotel disfonksiyonuna rastlanmaktadır. Bu hastalıklarda oksidatif stresin meydana geldiği ve serbest oksijen radikali oluşumunun arttığı bilinmektedir. Oksidatif stres endotel hasarına neden olarak, NO salınımını bozması bakımından önemlidir.<sup>46-48</sup> Endotel disfonksiyonu vasküler bozuklukların en erken belirtisidir ve pek çok patolojik durumda ve hastalıkta karşımıza çıkmaktadır:

## ■ ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun beraber gittiği, ilerleyici bir hastalıktır. Fizyolojik şartlarda shear stres endoteli anormal aktivasyonlardan koruyan önemli bir uyarandır. Shear stresin az olduğu veya osilasyon yaptığı yerlerde ateroskleroza yatkınlık daha fazladır.<sup>6</sup> Shear stresin azalması eNOS yapımının azalmasına ve ET-1 salınımının artmasına yol açar. NO salınımının azalması trombosit agregasyonunu, lökosit adezyonunu, düz kas migrasyonu ve proliferasyonunu tetikleyerek, ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlar. ET-1 miktarında artma ateroskleroz patogenezinde önemli role sahip olan vasküler inflamasyona ve endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin çoğalmasına yol açar.<sup>49,50</sup> Endoteldeki bu de-

ğişiklikler damar duvarında inflamasyon yaratarak aterosklerotik lezyonların başlama ve ilerlemesinde ilk basamağı oluşturur.

## ■ DİYABET

Yüksek miktarda glukoz maruz kalan endotelin işlevleri bozulmakta ve NO salınımı azalmaktadır.<sup>51-54</sup> Diyabette endotel disfonksiyonunun gelişmesi bu hastalığın vasküler komplikasyonlarına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Endotel disfonksiyonu diyabetik kişilerde mikroanjyopati ve ateroskleroz gelişimine yol açmaktadır.<sup>53</sup> Endotel disfonksiyonu geliştikten sonra vaskülopati kötüleşmekte ve hastalık daha hızlı ilerlemektedir.

Hiperglisemi oksidatif strese yol açarak endotel hasarına neden olur.<sup>55</sup> Diyabette artan büyüme faktörleri hem endotelin hem de damar düz kasının proliferasyonuna ve neovaskülarizasyona yol açmaktadır. İnsülin endotelden ET-1 salınımını artırarak inflamasyona zemin hazırlar.<sup>56</sup> Hipergliseminin yol açtığı ileri glikolizasyon son ürünleri (AGEs) de endotel hücrelerine bağlanarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar.<sup>57</sup> Hiperglisemisi olan kişilerde vWF, trombomodülin, selektin, plazminojen aktivatör inhibitörü, tip IV kollajen ve doku plazminojen aktivatörünün plazma seviyelerinde artma olduğu da gösterilmiştir.<sup>52-54,57-63</sup>

## ■ HİPERTANSİYON

Fizyolojik koşullar altında endotel mekanik ve biyokimyasal uyarılara yanıt vererek vasküler homeostazı korumaya çalışır. Endotelin gevşemesine ve kasılmasına yol açan faktörler arasında oluşan bir dengesizlik hipertansiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Esansiyel hipertansiyonlu olgularda endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluk olduğu gösterilmiştir.<sup>64-66</sup> Bu bozukluğun nedeni NO salınımının ve damar düz kasının NO'ya verdiği yanıtın azalmasıdır. Hipertansif kişilerde ET-1 seviyeleri normal olmasına rağmen ET-1'in yarattığı vazokonstriktör aktivite daha yüksek bulunmuştur.<sup>67</sup> Endotel disfonksiyonu geliştiği zaman endotel yüzeyindeki ET-B reseptörlerinin uyarılması NO salınımının artmasını sağlayamaz, dolayısıyla da ET-1'in etkisi göreceli olarak artar.<sup>32</sup> Bu etki NO'-

nun ET-1 salınımı ve aktivitesi üzerindeki etkisinin azalması ile daha da büyür.<sup>68</sup> Sonuçta vazokonstriksiyon artar ve düz kaslar proliferer olur.

Her ne kadar hipertansif kişilerde endotel disfonksiyonu sıkça görülse de, endotel disfonksiyonu hipertansiyonun spesifik belirleyicilerinden biri değildir. Normotansif olan kişilerde de endotel disfonksiyonuna rastlanabilmektedir.<sup>69</sup> Endotel disfonksiyonunun derecesi ile kan basıncı değerleri arasında da doğrudan bir ilişki kurmak mümkün değildir.<sup>66</sup>

## HİPERKOLESTEROLEMİ

Kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinin yüksek seyretmesi damar duvarında inflamasyon ve proliferatif değişikliklere neden olarak ateroskleroza yatkınlık yaratmaktadır. Yüksek serum kolesterol seviyesi olan kişilerde damar duvarında morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce bile endotel bağımlı vazodilatasyon yanıtı azalmaktadır.<sup>45</sup> Hiperkolesterolemili kişilerde NO yapımı artmasına rağmen biyoaktivitesi oldukça düşüktür.<sup>70</sup> Artan serum kolesterolü nedeni ile endotel hücrelerinde yapımı artan süperoksit radikali NO'nun etkinliğinin azalmasına ve LDL'nin oksidasyonunun artmasına yol açar. Okside LDL serbest radikal oluşumunu daha da artırarak endotel hasarını büyütür.<sup>45</sup>

Subendotelial bölgede biriken LDL endotel hücrelerinin proinflamatuvar fenotip kazanmasına neden olur. Aktive olan endotelde adezyon moleküllerinin sayısı artar, inflamatuvar sitokinler salgınır; bu da monositlerin endotele yapışmalarına ve subendotelial bölgeye diapedezlerine yol açar. Aktive endotel hücrelerinde doku faktörünün yapımı artar ve hücre zarına yerleşir. Bu da pıhtılaşmayı tetikleyerek trombüs oluşumuna zemin hazırlar. Hiperkolesteroleminin neden olduğu tüm bu değişiklikler endotel disfonksiyonunun gelişmesine ve sonuçta damar duvarında morfolojik değişikliklere neden olur.<sup>70,71</sup>

Hiperkolesterolemili kişilerde oluşan endotel disfonksiyonu yapılan klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Kolesterol ve LDL seviyesi yüksek olan kişilerde hem periferik hem de koroner dolaşımda endotel disfonksiyonu geliştiği bilinmektedir.<sup>72,73</sup>

Normal sınırlar içindeki kolesterol seviyeleri dahi endotel bağımlı vazodilatasyon ile negatif korelasyon göstermektedir. Normal sınırlardaki kolesterol seviyesinin düşürülmesi bile endotelden salınan NO salınımının artmasına yol açmaktadır.<sup>74</sup> Hiperkolesterolemili kişilerde NO salınımının azalmasının yanı sıra EDHF'nin biyolojik etkinliğinin azaldığı da gösterilmiştir.<sup>75</sup> Koroner arter hastalığı olanlarda kolesterol seviyesi düşürüldüğünde miyokard infarktüsü riski azalmaktadır ve bu azalma kısmen de olsa endotel işlevlerindeki düzelmeye açıklanmaktadır.<sup>76,77</sup>

## OBEZİTE

Obez insanlarda ve hayvanlarda endotel bağımlı NO salınımının azaldığı, tek başına kilo kaybının veya egzersizin endotel bağımlı vazodilatasyon yanıtını düzelttiği gösterilmiştir.<sup>78-87</sup> Endotel bağımlı vazodilatasyon yanıtında obeziteye bağlı olarak gözlenen bu azalmanın patofizyolojisi kesinlik kazanmasa da, oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada endotel disfonksiyonu ile oksidatif stres arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>88</sup> Santral obezite kas, karaciğer ve pankreasın beta-hücreleri gibi yağ dokusu haricindeki dokularda sitozolik trigliserid depolarını ve dolayısıyla da uzun zincir açıl-CoA esterlerinin miktarını artırmaktadır. Bu esterler mitokondriyal adenin nükleotid taşıyıcılarını inhibe ederek, mitokondri içinde ADP miktarının azalmasına yol açarlar. ADP yetmezliği mitokondriyal serbest oksijen radikali oluşumuna neden olmakta ve NO salınımı bozulmaktadır.<sup>89</sup>

## SİSTEMİK İNFLAMASYON

Sistemik inflamasyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir.<sup>90,91</sup> Bu bağlantının inflamasyona sekonder gelişen endotel disfonksiyonu olması muhtemeldir. *Salmonella typhi* aşısı verilerek sistemik inflamasyon oluşturulan sağlıklı kişilerde geçici, ancak çok âşikar bir endotel disfonksiyonu gözlenmiştir.<sup>92</sup> NO sentezi ile C reaktif protein (CRP) düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulunmaktadır. CRP seviyesi yüksek seyreden koroner arter hastalarında endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluk saptan-

mıştır.<sup>93</sup> Zaman içinde CRP seviyesindeki azalma ile beraber endotel işlevlerinde de düzelme görülmüştür.

## SİGARA KULLANIMI

Hem aktif hem de pasif sigara içiciliği endotel bağımlı vazodilatasyonu azaltmaktadır.<sup>94</sup> Bu etki nikotin asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırmasına bağlıdır. Her ikisi de NO oluşumunu azaltan ajanlardır.<sup>95-98</sup>

## HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

Homosistein pıhtılaşma, trombosit işlevleri, vasküler düz kas yanıtı ve endotel işlevleri üzerine etki göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar orta seviyedeki bir plazma homosistein artışının bile ateroskleroz riskini artırdığını göstermektedir.<sup>99-101</sup> Tip II diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada hiperhomosisteineminin koroner arter hastalığı gelişimine katkısı olduğu gösterilmiştir.<sup>102</sup> Homosistein NO dahil olmak üzere birçok vazoregülatör maddenin salınımını ve/veya biyoaktivitesini değiştirebilmektedir.<sup>103,104</sup> Homosistein seviyelerindeki artış

hem in vivo hem de in vitro olarak NO salınımını bozmaktadır. Mekanizması net olmasa da oksidatif stresi artırarak bu etkiyi yaptığı düşünülmektedir.<sup>105-107</sup>

## YAŞLANMA

Damar endotelinde ilerleyen yaşla beraber bazı değişiklikler oluşur. Proinflamatuvar moleküllerde artma, arter elastikiyetinde ve endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma meydana gelir.<sup>108-110</sup> Endotel disfonksiyonu sonucunda NO salınımı azalır ve endotelin vazokonstriktör maddelere karşı daha hassas hale gelmesine neden olur.<sup>111</sup> Yaşlanmayla beraber hem normotansif hem de esansiyel hipertansiyonu olan kişilerde endotelin asetilkoline verdiği vazodilatasyon yanıtı da azalmaktadır.<sup>112</sup> Yaşlanmayla beraber artan oksijen radikali oluşumunun altta yatan mekanizma olması muhtemeldir.

## Teşekkür

*Makalenin yazımı ile ilgili verdiği destekten ötürü Sayın Yrd. Doç. Dr. Bilge Pehlivanoglu'na teşekkür ederim.*

## KAYNAKLAR

1. Augustin HG, Kozian DH, Johnson RC. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *Bioessays* 1994;16(12):901-6.
2. Pober JS. Physiology and pathobiology of microvascular endothelium. In: Tuma RF, Duran WN, Ley K, eds. *Handbook of Physiology: Microcirculation*. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press; 2008. p.37-55.
3. Augustin Hg. Introductory essay. Endothelial cell input. In: Aird WC, ed. *Endothelial Biomedicine*. 1<sup>st</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p.227-9.
4. De Caterina R, Massaro M, Libby P. Endothelial functions and dysfunctions. In: De Caterina R, Libby P, eds. *Endothelial Dysfunctions and Vascular Disease*. 1<sup>st</sup> ed. Singapore: Blackwell Futura; 2007. p.3-26.
5. Gotlieb AI. The endothelial cytoskeleton: organization in normal and regenerating endothelium. *Toxicol Pathol* 1990;18(4 Pt 1):603-17.
6. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(25):2379-93.
7. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6(1):16-26.
8. Palade GE, Bruns RR. Structural modulations of plasmalemmal vesicles. *J Cell Biol* 1968;37(3):633-49.
9. Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(7):1161-8.
10. Jacobson JR, Dudek SM, Garcia JGN. Differential regulation of endothelial cell Barrier function. In: Aird WC, ed. *Endothelial Cells in Health and Disease*. 1<sup>st</sup> ed. Boca Raton, Fla: Taylor&Francis; 2005. p.243-56.
11. Cleaver O, Melton DA. Endothelial signaling during development. *Nature Med* 2003;9(6):661-8.
12. Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol* 1961;11(3):571-605.
13. dela Paz NG, D'Amore PA. Arterial versus venous endothelial cells. *Cell Tissue Res* 2009;335(1):5-16.
14. Phillips GD, Whitehead RA, Knighton DR. Initiation and pattern of angiogenesis in wound healing in the rat. *Am J Anat* 1991;192(3):257-62.
15. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91(10):3527-61.
16. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003;196(3):430-43.
17. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol* 2009;196(2):193-222.



18. Vanhoutte PM, Lüscher TF, Graser T. Endothelium-dependent contractions. *Blood Vessels* 1991;28(1-3):74-83.
19. Stahli BE, Greutert H, Mei S, Graf P, Frischknecht K, Stalder M, et al. Absence of histamine-induced nitric oxide release in the human radial artery: implications for vasospasm of coronary artery bypass vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(3):1182-9.
20. Hristovska AM, Rasmussen LE, Hansen PB, Nielsen SS, Nüsing RM, Narumiya S, et al. Prostaglandin E2 induces vascular relaxation by E-prostanoid 4 receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension* 2007;50(3):525-30.
21. Levine YC, Li GK, Michel T. Agonist-modulated regulation of AMP-activated protein kinase (AMPK) in endothelial cells. Evidence for an AMPK $\beta$  Rac1 $\beta$ Akt $\beta$ endothelial nitric-oxide synthase pathway. *J Biol Chem* 2007;282(28):20351-64.
22. Touyz RM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by thrombin. *Hypertension* 2007;49(3):429-31.
23. Tang EH, Jensen BL, Skott O, Leung GP, Feletou M, Man RY, et al. The role of prostaglandin E and thromboxane-prostanoid receptors in the response to prostaglandin E2 in the aorta of Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2008;78(1):130-8.
24. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250(6 Pt 2):1145-9.
25. Miller VM, Vanhoutte PM. Enhanced release of endothelium-derived factors by chronic increases in blood flow. *Am J Physiol* 1988;255(3 Pt 2):446-51.
26. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75(3):519-60.
27. Davis ME, Cai H, Drummond GR, Harrison DG. Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways. *Circ Res* 2001;89(11):1073-80.
28. Stepp DW, Merkus D, Nishikawa Y, Chilian WM. Nitric oxide limits coronary vasoconstriction by a shear stress-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(2):796-803.
29. Busse R, Fleming I. Regulation of endothelium derived vasoactive autacoid production by hemodynamic forces. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24(1):24-9.
30. Bellien J, Iacob M, Gutierrez L, Isabelle M, Lachary A, Thuillez C, et al. Crucial role of NO and endothelium-derived hyperpolarizing factor in human sustained conduit artery flow-mediated dilatation. *Hypertension* 2006;48(6):1088-94.
31. Spier SA, Delp MD, Stallone JN, Dominguez JM, Muller-Delp JM. Exercise training enhances flow-induced vasodilation in skeletal muscle resistance arteries of aged rats: role of PGI2 and nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(6):3119-27.
32. Yan C, Huang A, Kaley G, Sun D. Chronic high blood flow potentiates shear stress-induced release of NO in arteries of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(5):3105-10.
33. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, Palmer RM, de Groot PG, Sixma JJ. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992;85(6):2284-90.
34. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(11):4651-5.
35. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(10):1652-9.
36. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol* 1994;267(5 Pt 1):1405-13.
37. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263(5579):663-5.
38. Busse R, Edwards G, Félétou M, Fleming I, Vanhoutte PM, Weston AH. EDHF: bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(8):374-80.
39. Brandes RP, Schmitz-Winnenthal FH, Félétou M, Gödecke A, Huang PL, Vanhoutte PM, et al. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(17):9747-52.
40. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86(8):485-98.
41. Penna C, Rastaldo R, Mancardi D, Cappello S, Pagliaro P, Westerhof N, et al. Effect of endothelins on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(9):645-52.
42. Rubanyi GM, Botelho LH. Endothelins. *FASEB J* 1991;5(12):2713-20.
43. Bussolino F, Camussi G, Tetta C, Garbarino G, Bosia A, Baglioni C. Selected cytokines promote the synthesis of platelet-activating factor in vascular endothelial cells: comparison between tumor necrosis factor alpha and beta and interleukin-1. *J Lipid Mediat* 1990;2(Suppl):15-22.
44. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):547-51.
45. Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(1):1-10.
46. Di Massimo C, Scarpelli P, Di Lorenzo N, Caimi G, di Orio F, Ciancarelli MG. Impaired plasma nitric oxide availability and extracellular superoxide dismutase activity in healthy humans with advancing age. *Life Sci* 2006;78(11):1163-7.
47. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009;73(3):411-8.
48. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(4):C719-41.
49. Mencarelli M, Pecorelli A, Carbotti P, Valacchi G, Grasso G, Muscettola M. Endothelin receptor A expression in human inflammatory cells. *Regul Pept* 2009;158(1-3):1-5.
50. Ishizuka T, Takamizawa-Matsumoto M, Suzuki K, Kurita A. Endothelin-1 enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in tumor necrosis factor alpha-stimulated vascular endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1999;369(2):237-45.
51. Lambert J, Aarsen M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent and-independent vasodilation of large arteries in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(5):705-11.
52. Huszka M, Kaplar M, Rejto L, Tornai I, Palatka K, Laszlo P, et al. The association of reduced endothelium derived relaxing factor-NO production with endothelial damage and increased in vivo platelet activation in patients with diabetes mellitus. *Thromb Res* 1997;86(2):173-80.
53. Cosentino F, Lüscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32 Suppl 3:S54-61.
54. Huvers FC, De Leeuw PW, Houben AJ, De Haan CH, Hamulyak K, Schouten H, et al. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions. *Diabetes* 1999;48(6):1300-7.
55. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Fadini G. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82 Suppl 2:S94-S101.

56. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cas-sone MR, Bellini C, et al. Insulin stimulates en-dothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(3):829-35.
57. Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, Muellner C, Klevesath M, Hong M, et al. En-dothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured en-dothelial cells. *Diabetes* 2000;49(9):1561-70.
58. Dosquet C, Wautier MP, Guillausseau PJ, Wautier JL. Monokines and endothelial cell proliferation in patients with diabetes mellitus. *Diabete Metab* 1994;20(1):37-42.
59. Myrup B, Mathiesen ER, Rønn B, Deckert T. Endothelial function and serum lipids in the course of developing microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1994;26(1):33-9.
60. Mäkimmätilä S, Virkamäki A, Groop PH, Cock-croft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mecha-nisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996;94(6):1276-82.
61. Elhadd TA, Khan F, Kirk G, McLaren M, New-ton RW, Greene SA, et al. Influence of pu-berty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1990-6.
62. Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A, Tziotis J, Dafogianni C, Bartsocas CS. Serum levels of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in children and ado-lescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res* 1998;44(6):873-5.
63. Erdem G, Genç H, Tapan S, Erçin CN, Taşçı İ, Dođru T, et al. [Circulating von Willebrand Factor Levels in patients with prediabetes]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6):822-7.
64. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Impaired endothelium-dependent vasodi-lation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(7):1610-6.
65. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7(2):203-9.
66. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and dif-ferences. *J Hypertens* 2000;18(4):363-74.
67. Schiffrin EL. State-of-the-Art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 2):876-81.
68. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, No-tari M, Salvetti A. Vasoconstriction to endoge-nous endothelin-1 is increased in the periph-eral circulation of patients with essen-tial hypertension. *Circulation* 1999;100(16):1680-3.
69. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Su-dano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hyper-tensive patients. *Circulation* 1996;94(6):1298-303.
70. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascu-lar endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335(1):191-203.
71. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Ather-oscler Thromb* 2003;10(2):63-71.
72. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gal-lagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, et al. Im-paired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86(1):228-34.
73. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in en-dothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;88(6):2541-7.
74. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, Eshima K, Setoguchi S, Egashira K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-in-dependent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001;88(11):1291-4.
75. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Im-portance of endothelium-derived hyperpolar-izing factor in human arteries. *J Clin Invest* 1997;100(11):2793-9.
76. Gilligan DM, Guetta V, Panza JA, García CE, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;90(1):35-41.
77. Casino PR, Kilcoyne CM, Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Panza JA. Impaired endothe-lium-dependent vascular relaxation in patients with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor. *Am J Cardiol* 1995;75(1):40-4.
78. Karagiannis J, Reid JJ, Darby I, Roche P, Rand MJ, Li CG. Impaired nitric oxide function in the basilar artery of the obese Zucker rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42(4):497-505.
79. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Dengel DR, Stauffer BL, DeSouza CA. Impaired endothe-lium-dependent vasodilation in normotensive and normoglycemic obese adult humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(2):310-3.
80. Van Guilder GP, Stauffer BL, Greiner JJ, Des-ouza CA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in overweight and obese adult hu-mans is not limited to muscarinic receptor ag-onists. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(4):H1685-92.
81. Bouvet C, Belin de Chantemèle E, Guihot AL, Vessières E, Bocquet A, Dumont O, et al. Flow-induced remodeling in resistance arter-ies from obese Zucker rats is associated with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2007;50(1):248-54.
82. Kagota S, Tada Y, Kubota Y, Nejime N, Yam-aguchi Y, Nakamura K, et al. Peroxynitrite is involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hyper-tensive obese rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(6):677-85.
83. Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, et al. A low-calorie diet im-proves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15(4 Pt 1):302-9.
84. Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, et al. Exercise train-ing normalizes vascular dysfunction and im-proves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(10):1823-7.
85. Focardi M, Dick GM, Picchi A, Zhang C, Chil-ian WM. Restoration of coronary endothelial function in obese Zucker rats by a low-carbo-hydrate diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(5):H2093-9.
86. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, et al. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older over-weight/obese adults. *Hypertension* 2008;52(1):72-9.
87. Ungvari Z, Parrado-Fernandez C, Csiszar A, de Cabo R. Mechanisms underlying caloric res-triction and lifespan regulation: implications for vascular aging. *Circ Res* 2008;102(5):519-28.
88. Erdoğmuş F, Koca C, Selçoki Y, Karakurt F, Aydın M, Çarliođlu A, et al. [Evaluation of the association between endothelial dysfunction and atherosclerosis risk by means of oxidative stress in metabolic syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(1):38-45.
89. Bakker SJ, IJzerman RG, Teerlink T, Wester-hoff HV, Gans RO, Heine RJ. Cytosolic triglyc-erides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive athero-sclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* 2000;148(1):17-21.
90. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and is-chemic events--exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997;336(14):1014-6.
91. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in ap-parently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
92. Hingorani AD, Cross J, Kharbada RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102(9):994-9.

93. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JM. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2000;98(5):531-5.
94. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92(9):2432-6.
95. Michaud SE, Dussault S, Groleau J, Haddad P, Rivard A. Cigarette smoke exposure impairs VEGF-induced endothelial cell migration: role of NO and reactive oxygen species. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41(2):275-84.
96. Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, Choi L, Pohar B, Jordan J, et al. Contribution of endothelial nitric oxide to blood pressure in humans. *Hypertension* 2007;49(1):170-7.
97. Argacha JF, Adamopoulos D, Gujic M, Fontaine D, Amyai N, Berkenboom G, et al. Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function. *Hypertension* 2008;51(6):1506-11.
98. Csiszar A, Podlutzky A, Wolin MS, Losonczy G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci* 2009;14:3128-44.
99. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, Fowler B, Bakkeren JA, Schoonderwaldt HC, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985;313(12):709-15.
100. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324(17):1149-55.
101. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268(7):877-81.
102. Aliyev E, Tengiz İ, Ercan E, Şekuri C, Tümüklü M, Akın M, et al. [The relationship between levels of plasma homocysteine and presence of coronary artery disease and endothelial dysfunction in type II diabetic patients]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(5):609-16.
103. Quéré I, Hillaire-Buys D, Brunschwig C, Chapal J, Janbon C, Blayac JP, et al. Effects of homocysteine on acetylcholine- and adenosine-induced vasodilatation of pancreatic vascular bed in rats. *Br J Pharmacol* 1997;122(2):351-7.
104. Zhang F, Slungaard A, Vercellotti GM, Iadecola C. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine. *Am J Physiol* 1998;274(6 Pt 2):R1704-11.
105. Bellamy MF, McDowell IF. Putative mechanisms for vascular damage by homocysteine. *J Inher Metab Dis* 1997;20(2):307-15.
106. Chambers JC, Seddon MD, Shah S, Kooner JS. Homocysteine--a novel risk factor for vascular disease. *J R Soc Med* 2001;94(1):10-3.
107. Liu YH, You Y, Song T, Wu SJ, Liu LY. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rat aortas by homocysteine thiolactone and attenuation by captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(2):155-61.
108. Vanhoutte PM. Ageing and the endothelial dysfunction. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl A):8-17.
109. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Tateno K, Komuro I. The role of vascular cell senescence in atherosclerosis: antisenescence as a novel therapeutic strategy for vascular aging. *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2(2):141-8.
110. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005; 66(2):286-94.
111. Shirasaki Y, Su C, Lee TJ, Kolm P, Cline WH Jr, Nickols GA. Endothelial modulation of vascular relaxation to nitrovasodilators in aging and hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;239(3):861-6.
112. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Genari A, Fasolo CB, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995;91(7):1981-7.