

DİYABET VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ BAĞLANTI: İNFLAMATUAR DÜZENLEYİCİLER VE KALIP TANIMA RESEPTÖRLERİ

Cansu ÖZBAYER¹

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) yaygınlığı, büyük ölçüde modern insan yaşam tarzındaki önemli değişiklikler nedeniyle dünya çapında hızla artmaktadır. DM, insanlardaki en yaygın metabolik bozukluktur ve iki ana hücrel substrat olan karbonhidratların ve lipitlerin metabolizmasını etkiler, metabolik yolların bozulmasına ve zararlı metabolitlerin oluşmasına neden olur. Kontrolsüz diyabette, doku ve organlarda diyabetik komplikasyonlar gelişir, organ fonksiyonları bozulur ve genellikle toplu organ yetmezlikleri gelişir (1).

DM'nin altında yatan moleküler mekanizmalar ve kesin patofizyoloji tam olarak anlaşılammakla birlikte, insülin direnci (IR), daha düşük dolaşım insülin seviyelerine sahip β -hücre disfonksiyonu ve apoptoz, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyonun da dahil olduğu bir çok mekanizmanın etkili olduğu belirlenmiştir (1, 2).

İnflamasyon, yaklaşık 2.000 yıl önce, Romalı bir hekim olan Aulus (Aurelius) Cornelius Celsus tarafından temel beş özelliği göz önünde bulundurularak ateş ve ağrının eşlik ettiği kızarıklık ve şişkinlik olarak tanımlanmıştır. İnflamasyonun bu genel tanımı, klinik tıpta ilk tanımlandığı günden bu yana 2000 yıl boyunca kabul görmüştür (3). Bu doğrultuda, inflamasyon, günümüzde Celsus tarafından önerilen beş makroskopik patolojik fenomenin varlığı ile karakterizedir. Bunlar; tumor (dokunun şişmesi), calor (yüksek doku sıcaklığı), rubor (inflamasyon bölgesinde vaskülarize dokunun kan rengi benzeri kızarıklığı), dolor (zararlı bir uyarının yoğun hissi) ve functio laesa (işlev bozukluğu) olarak sıralanabilir (4). Bu etkiler travmatik, enfeksiyöz, postiskemik, toksik veya otoimmün yaralanmaya yanıt olarak herhangi bir dokuda ortaya çıkabilir (5).

¹ Doçent Doktor, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi cansu.ozbayer@ksbu.edu.tr

Makrobesin alımı, hiperglisemi, adipozite, hipoksi ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikleyerek insülin direncine neden olabileceği gibi, insülin direnci de, insülinin anti-inflamatuar etkisini azaltarak inflamasyonu teşvik edebilir. Bu süreçte temel inflammatuar düzenleyiciler olan sitokinler, kemokinler, adipokinler ve TLR'ler insülin direncine neden olarak diyabet gelişimine katkıda bulunur.

KAYNAKLAR

1. Yaribeygi, H., et al., *Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms*. Journal of cellular physiology, 2019. 234(6): p. 8152-8161.
2. Donath, M.Y. and S.E. Shoelson, *Type 2 diabetes as an inflammatory disease*. Nature Reviews Immunology, 2011. 11(2): p. 98-107.
3. Cefalu, W.T., *Inflammation, insulin resistance, and type 2 diabetes: back to the future?* Diabetes, 2009. 58(2): p. 307-308.
4. V Stankov, S., *Definition of inflammation, causes of inflammation and possible anti-inflammatory strategies*. The open inflammation journal, 2012. 5(1).
5. Tedgui, A., *Focus on inflammation*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2011. 31(5): p. 958-959.
6. Dandona, P., et al., *Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance*. Experimental & molecular medicine, 2010. 42(4): p. 245-253.
7. Wilcox, G., *Insulin and insulin resistance*. Clinical biochemist reviews, 2005. 26(2): p. 19.
8. Ruderman, N.B. and G.I. Shulman, *The metabolic syndrome*. Endocrinology, 2006: p. 828-839.
9. Özbayer, C., H. Kurt, and B. Yangı, *TLR4 ve TLR4 Sinyal Yolağındaki Genetik Varyantların İnsülin Direnci ve Diyabet Riski İle İlişkisi*. J Clin Anal Med, 2014. 5(2): p. 168-72.
10. Wellen, K.E. and G.S. Hotamisligil, *Inflammation, stress, and diabetes*. The Journal of clinical investigation, 2005. 115(5): p. 1111-1119.
11. Lontchi-Yimagou, E., et al., *Diabetes mellitus and inflammation*. Current diabetes reports, 2013. 13(3): p. 435-444.
12. Sun, Q., J. Li, and F. Gao, *New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance*. World journal of diabetes, 2014. 5(2): p. 89.
13. Dandona, P., et al., *Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease*. The American journal of cardiology, 2007. 99(4): p. 15-26.
14. Dandona, P., A. Aljada, and A. Bandyopadhyay, *Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes*. Trends in immunology, 2004. 25(1): p. 4-7.
15. Dandona, P., et al., *Anti-inflammatory effects of insulin*. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2007. 10(4): p. 511-517.
16. Dandona, P., et al. *Anti-inflammatory effects of insulin and the pro-inflammatory effects of glucose*. in *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2006. Elsevier.
17. Kim, J.J. and D.D. Sears, *TLR4 and insulin resistance*. Gastroenterology research and practice, 2010. 2010.
18. Kumar, H., T. Kawai, and S. Akira, *Toll-like receptors and innate immunity*. Biochemical and biophysical research communications, 2009. 388(4): p. 621-625.
19. Ghanim, H., et al., *Acute modulation of toll-like receptors by insulin*. Diabetes care, 2008. 31(9): p. 1827-1831.

20. Kanczkowski, W., et al., *Toll-like receptors in endocrine disease and diabetes*. Neuroimmunomodulation, 2008. 15(1): p. 54-60.
21. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance*. Molecular medicine, 2008. 14(3-4): p. 222.
22. Degirmenci, I., et al., *Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 β , and TNF α levels in type 2 diabetes and insulin resistance*. Inflammation Research, 2019: p. 1-14.
23. Dandona, P., et al., *Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. 53(5 Supplement): p. S14-S20.
24. Greenfield, J.R. and L.V. Campbell, *Relationship between inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes: cause or effect?* Current diabetes reviews, 2006. 2(2): p. 195-211.
25. Biobaku, F., et al., *Macronutrient Mediated Inflammation and Oxidative Stress: Relevance to Insulin Resistance, Obesity and Atherogenesis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019.
26. Jameson, J.L. and L.J. De Groot, *Endocrinology-E-Book: Adult and Pediatric*. 2010: Elsevier Health Sciences.
27. Lyon, C.J., R.E. Law, and W.A. Hsueh, *Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis*. Endocrinology, 2003. 144(6): p. 2195-2200.
28. Shah, A., N. Mehta, and M.P. Reilly, *Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2008. 32(6): p. 638-644.
29. Alemany, M., *Adipose tissue hypoxia, a conceptual alometric view*. Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011. 1(4): p. 155-158.
30. Norouzirad, R., P. González-Muniesa, and A. Ghasemi, *Hypoxia in obesity and diabetes: potential therapeutic effects of hyperoxia and nitrate*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2017. 2017.
31. Gerber, P.A. and G.A. Rutter, *The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus*. Antioxidants & redox signaling, 2017. 26(10): p. 501-518.
32. Esser, N., et al., *Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes*. Diabetes research and clinical practice, 2014. 105(2): p. 141-150.