

insülin

100 Yıllık Mucize Hormon

Editör

İlhan YETKİN

© Copyright 2021

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanhı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-8037-09-8

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

İnsülin 100 Yıllık Mucize Hormon

Yayıncı Sertifika No

47518

Editör

İlhan YETKİN

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

ORCID iD: 0000-0001-8905-3771

Bisac Code

MED027000

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

DOI

10.37609/akya.871

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

İnsülin hormonu pankreas bezi Langerhans adacıklarında sentezlenir ve salınır. İki temel etkisi vardır; birincisi glikozu hücrelerin içine sokmak ve ikinci ise anabolik etkileridir. İnsülin hormonu, insan sağlığına yaptığı katkılar itibarı ile insanlık tarihinde çok önemli bir yere sahiptir.

İnsülin hormonu keşfedilmeden önceki yıllarda, diyabetli hastaların ömrü diyabet tanısı aldıktan sonra, iki gün ile en çok iki yıl kadar kısaydı. İnsanlığın o güne kadar hiç bilinmeyen kurtarıcıya şiddetle ihtiyacı vardı. İnsülin hormonu bir hormon ve hayat kurtarıcı olarak ilk kez 1921 yılında keşfedilmiştir. İnsan vücuduna zorluklarla ve yüksek maliyetlerle giren enerjinin vücutta kalmasında en önemli ve etkili hormondur. Kitap içerisinde insülinin özellikleri detaylı olarak anlatılmıştır. İnsülin hormonu hem kendini keşfedenlere ve hem de hormonun detaylı bilgilerinin öğrenilmesini sağlayan bilim insanlarına 3 kez Nobel ödülü kazandırmıştır.

İnsülin, insanlar üzerinde ilaç olarak kullanılmaya, deneysel amaçlarla da olsa, başlandığı 1921 yılından beri gelişim serüvenine devam etmektedir. İnsülindeki bu gelişme, bilgilerimiz ve hayallerimizin olgunlaşmasına paralel olarak her geçen gün yeni katkılarla değişim ve gelişimini sürdürmektedir. İnsülinin etkinliği ve kullanımı ile ilgili gelecek yıllarda çok daha farklı açılımların olacağı beklenmektedir.

İnsülin, kanıta dayalı tıbbin insanlık tarihindeki en önemsenmesi gereken ilk net zaferidir. İnsülin hormonunun keşfedilmesinden önce çok kısa olan diyabetlilerin hayatını, insülin tedavileri glisemi düzeyi iyi ayarlanmış diyabetli hastalarda 60-70 yıl kadar uzatabilmektedir.

Bu kitap hem insülinin keşfinin 100. yılı anısına ve hem de ülkemizde bu genişlikte derlenmiş insülinle ilgili yazılmış bir kitap olmaması nedeniyle, bir ihtiyacı karşılamak amacıyla hazırlanmıştır.

Bu kitabın yazımında emeği geçen, birlikte çalışmaktan hep gurur ve onur duyduğum çok değerli Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalından değerli arkadaşlarım ile kanıta dayalı tıp bilgilerini üreten ve yaymaya çalışan, bu kitabın yazımında çok katkısı olan tüm meslektaşlarıma teşekkür eder, en içten şükranlarımı sunarım.



Bu kitabı, hayatımın şekillenmesinde çok önemli katkıları olan, yaşadığım süreçte her zaman beni içten destekleyen ve bana verdikleri ile okumamı ve bu düzeye gelmemi mümkün kılan canım babam Hüseyin Yetkin, annem İnci Yetkin ve kardeşlerime, şahsıma özellikle yapılan pozitif yöndeki çok önemli katkıları ve fedakarlıkları için saygı, sevgi ile şükranlarımı sunarım.

İyi/kötü günlerimizde her zaman yanımda olan, hayatımın her anında sıcak, samimi, içten desteğini hissettiğim sevgili eşim Dr. Fatma Nurhan Yetkin'e ve mesleki çalışmalarımı sürdürürken bana her zaman içten duygularla kolaylık sağlayan, kendi ihtiyaçlarını hep geri planda tutan canım kızım Sare Ceren Yetkin'e sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Prof. Dr. İlhan Yetkin

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm	İnsülin 100. Yılında Mucize Molekül.....	1
	<i>İlhan YETKİN</i>	
	<i>Ethem Turgay CERİT</i>	
	<i>Tuğba BARLAS</i>	
2. Bölüm	Pankreas	9
	<i>Kerem ATALAR</i>	
	<i>Meltem BAHÇELİOĞLU</i>	
3. Bölüm	Pankreas Langerhans Adacığı ve Adacığ Hücreleri (1)	19
	<i>Gölnur TAKE KAPLANOĞLU</i>	
	<i>Cemile Merve SEYMEN</i>	
4. Bölüm	Langerhans Adacığı: α ve β Hücreleri (2)	31
	<i>Gölnur TAKE KAPLANOĞLU</i>	
	<i>Cemile Merve SEYMEN</i>	
5. Bölüm	İnsülin Hormonunun Genetiğı	41
	<i>Haktan Bağış ERDEM</i>	
	<i>Mehmet Ali ERGÜN</i>	
6. Bölüm	İnsülin Hormonu Biyosentezi	49
	<i>Özgür DEMİR</i>	
7. Bölüm	İnsülin Biyokimyası.....	53
	<i>Özlem GÜLBAHAR</i>	
8. Bölüm	Somatostatin	69
	<i>Özlem GÜLBAHAR</i>	
9. Bölüm	Glukagon	73
	<i>Nilüfer BAYRAKTAR</i>	
10. Bölüm	İnsülin ve Glukagon Hormonları Açısından Pankreas Karaciğer İlişkisi.....	79
	<i>Afruz BABAYEVA</i>	
	<i>Mehmet Ayhan KARAKOÇ</i>	



- 11. Bölüm İnsülin, C Peptid ve Proinsülin..... 91**
Cevdet AYDIN
Bekir ÇAKIR
- 12. Bölüm Glukoz Uyarısı ve β Hücre İnsülin Yanıtı 99**
Meriç COŞKUN
Alev EROĞLU ALTINOVA
- 13. Bölüm İnsülin Sekresyonunda Moleküler Mekanizmalar ve B-Hücresi Kütlesi Ölçümü 111**
Mahmut YAZICI
Mustafa KUTLU
- 14. Bölüm Glukoz Kontrinsüler Sistem Dinamiği 125**
Ceyla KONCA DEĞERTEKİN
- 15. Bölüm İnsülinin Etkileri 133**
Başak BOLAYIR
Müjde AKTÜRK
- 16. Bölüm İnsülin Hormonu ve İnsülin Duyarlılığı Ölçüm Yöntemleri 141**
Yusuf BOZKUŞ
Aslı NAR
- 17. Bölüm İnsülin Hormonu Rezervinin Değerlendirilmesi..... 159**
Mithat ESER
Yusuf Alper SÖNMEZ
- 18. Bölüm İnsülin Reseptörleri..... 169**
Mehmet Muhittin YALÇIN
Aydın Tuncer SEL
- 19. Bölüm İnsülin Direnci..... 177**
Asya Eylül AĞAOĞLU ÇELEBİ
Ahmet ÇORAKCI
- 20. Bölüm Açlık ve Toklukta İnsülin Glukoz İlişkisi..... 191**
Afruz BABAYEVA
Füsun BALOŞ TÖRÜNER



- 21. Bölüm Parenteral Dışı Kullanılan İnsülinler 199**
Seda H. OĞUZ
Uğur ÜNLÜTÜRK
- 22. Bölüm İnsülinlerin Cilt Altı Uygulaması ve Sonrası 219**
Banu AKTAŞ YILMAZ
- 23. Bölüm Yeni İnsülin Formülasyonları 237**
Utkucan GÜRSOY
Çiğdem ÖZKAN
- 24. Bölüm İnsülin Hormonu ve Kas Dokusu 245**
Berna EVRANOS ÖĞMEN
Reyhan ERSOY
- 25. Bölüm İnsülin ve Yağ Doku İlişkisi 263**
M. Erkam SENCAR
Erman ÇAKAL
- 26. Bölüm İnsülin ve Kalp 277**
Esen AKBAY
- 27. Bölüm İnsülin ve Santral Sinir Sistemi 285**
Murat CİNEL
Sevim GÜLLÜ
- 28. Bölüm Endojen ve Dışarıdan Verilen İnsülin Hormonu
Yan Etkileri 299**
Sabri SAYINALP
- 29. Bölüm Sonuç: Mucize Molekül İnsülin 311**
İlhan Yetkin

YAZARLAR

Prof. Dr. Esen AKBAY

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD
ORCID iD: 0000-0003-3819-5061

Prof. Dr. Müjde AKTÜRK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0003-0457-6560

Prof. Dr. Cevdet AYDIN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara Şehir
Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-1552-706X

Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anatomi AD
ORCID iD: 0000-0001-5279-3450

Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0002-6168-937X

Prof. Dr. Nilüfer BAYRAKTAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0002-7886-3688

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4455-7276

Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara Şehir
Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-7526-8827

Prof. Dr. Ahmet ÇORAKCI

Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege
Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0003-4550-1733

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD.
ORCID iD: 0000-0001-9696-0433

Prof. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0002-6707-7761

Prof. Dr. Reyhan ERSOY

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-7437-1176

Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR

Gazi Üniversitesi/Tıp Fakültesi/ /
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0003-0450-4305

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları B.D
ORCID iD: 0000-0002-0955-0717

**Prof. Dr. Mehmet Ayhan
KARAKOÇ**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0002-0601-6893

Prof. Dr. Mustafa KUTLU

Bayındır Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-9293-6978

Prof. Dr. Aslı NAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0003-0998-8388

Prof. Dr. Yusuf Alper SÖNMEZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane
Tıp Fakültesi ve Gülhane EAH
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0002-9309-7715

**Prof. Dr. Gülnur TAKE
KAPLANOĞLU**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD.
ORCID iD: 0000-0002-3661-3488

Prof. Dr. İlhan YETKİN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0001-8905-3771

Doç. Dr. Banu AKTAŞ YILMAZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin
ve Metabolizma Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0003-1987-486X

Doç. Dr. Ethem Turgay CERİT

Memorial Ankara Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-7518-388X

Doç. Dr. Özgür DEMİR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0001-6555-3579

Doç. Dr. Haktan Bağış ERDEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.
Abdurrahman Yurtaslan Ankara
Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-4391-1387

Doç. Dr. Berna EVRANOS ÖĞMEN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD
ORCID iD: 0000-0002-1848-888X

**Doç. Dr. Ceyla KONCA
DEĞERTEKİN**

Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0003-0299-6596

Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Bozyaka
Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi, İç Hastalıkları AD. Endokri-
noloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0001-5888-0352

Doç. Dr. Sabri SAYINALP

Bayındır Hastanesi Endokrinoloji
Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-5916-6035

Doç. Dr. M. Erkam SENCAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-5581-4886

Doç. Dr. Cemile Merve SEYMEN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji AD
ORCID iD: 0000-0002-8945-3801

Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0002-5054-1396

**Doç. Dr. Mehmet Muhittin
YALÇIN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0002-1041-6881

Dr. Öğr. Üyesi Kerem ATALAR

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anatomi AD
ORCID iD: 0000-0003-1239-1144

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf BOZKUŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0002-6976-6659

Uzm. Dr. Afruz BABAYEVA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.
ORCID iD: 0000-0002-3482-541X

Uzm. Dr. Başak BOLAYIR

Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6870-4942

Uzm. Dr. Murat CİNEL

T.C Şanlıurfa Mehmet Akif İnan
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0001-9241-7900

Uzm. Dr. Meriç COŞKUN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0003-4855-6078

Uzm. Dr. Mithat ESER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane
EAH Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0002-1430-1723

Uzm. Dr. Aydın Tuncer SEL

Adıyaman Eğitim ve araştırma
Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği
ORCID iD: 0000-0003-4188-2823

Uzm. Dr. Mahmut YAZICI

Özkaya Tıp Merkezi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları kliniği
ORCID iD: 0000-0001-6020-5727

**Arş. Gör. Dr. Asya Eylül
AĞAOĞLU ÇELEBİ**

Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege
Hastanesi İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0002-3200-575X

**Öğr. Gör. Dr. Seda H. OĞUZ**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0002-7781-944X

Arş. Gör. Tuğba BARLAS

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.
ORCID iD: 0000-0001-6865-8798

Arş. Gör. Utkuacan GÜRSOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir
Bozyaka Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları AD.
ORCID iD: 0000-0003-1069-3632

BÖLÜM 1

İNSÜLİN 100. YILINDA MUCİZE MOLEKÜL



*İlhan YETKİN¹
Ethem Turgay CERİT²
Tuğba BARLAS³*

İnsülin Tarihçesi ve 100. Yılında İnsülin Hormonu

İnsülin hormonunun tarihsel süreci çok ilginç anılarla doludur. İnsülinin keşif süreci hataların, şanslı anların, başarıların ve başarısızlıkların çok sık yaşandığı, hafızalarda yer eden muhteşem karmaşık olayların heyecanına sahne olan, bir zaman dilimi olarak tanımlanabilir.

Uzun süreç içerisinde çok değişik aşamalardan geçerek insülinin keşfi gerçekleşmiştir. İlk kez 1869'da Alman bilim insanı Paul Wilhelm Heinrich Langerhans (1847-1888) pankreasın asiner hücreleri arasında üzüm salkımına benzettiği adacıkları keşfetmiş ancak bu yapıların fonksiyonunu anlayamamıştır. 1889'da pankreas bezinin hem eksternal salgı yaptığı hem de kanda glisemiye düzenlediği ilk kez Friedrich Caspar Joseph von Mering (1849-1908) ve Oscar Minkowski (1858-1931) tarafından bildirilmiştir. 1894'de Fransız bilim insanı Gustave Edouard Laguesse (1861-1927), 25 yıl önce Paul W.H. Langerhans'ın keşfettiği adacıkların pankreas bezi içerisinde bir sekresyon işlevi

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
ilhanyetkinster@gmail.com

² Doç. Dr., Memorial Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü
ceritturgay1@yahoo.com

³ Arş. Gör., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı,
drtugbabarlas@gmail.com



maya başlayan insülin kalemleri, kullanışsız ve zahmetli cam enjektörlere olan ihtiyaca son vererek, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini artırmıştır. Halen yeni ve daha pratik kullanım olanağı sağlayan insülin kalemleri geliştirilmeye devam etmektedir.

İlk kez 1960’larda geliştirilen insülin pompaları 1980’lerde yaygınlaşmış ve diyabetik bireylerin gün boyunca gereken miktarda insülinden yararlanmasını sağlamıştır.

İnsülinin cilt altı uygulaması dışında şu ana kadar en başarılı uygulama yolu inhale insülin yöntemidir. “Exubera” 2006 yılında ilk kullanım onayı alan inhale insülinidir. Ancak partikül çapının büyük olması nedeni ile akciğere penetre olamaması ve bronşlarda kalması sonucu olduğu düşünülen iki akciğer kanseri olgusu ortaya çıkmıştır. 2014 yılında Sanofi Aventis firması daha küçük partikül boyutuna sahip olan “Afrezza” için kullanım onayı almıştır. Bazı ülkelerde seçilmiş hastalarda başarı ile uygulanmaktadır ⁷. Bunun dışında intranasal yol, oral yol ve transdermal yol (jet enjeksiyon, mikro iğneler) gibi birçok verilmiş yolu da denenmektedir.

Bu gelişim süreçlerinin son noktası çok daha önemli olacak gibi görünmektedir. Bu aşamada devrim niteliğinde bir gelişme olarak "Smart insülin" uygulaması olması beklenmektedir. Smart insülin yani glukoz duyarlı insülin teknolojisi kan şekeri regülasyonu için insülin ile yüklenmiş, glukoz duyarlı mikro iğne dizilerinden oluşmaktadır. Bir başka gelişme dışardan insülin uygulamasını önlemek için pankreas veya sadece beta hücrelerinin hastaya nakil edilmesidir ve bununla ilgili denemeler de devam etmektedir. Birçok şeyi başaran insanlık ve kanıtı dayalı bilim alanı, insanlığa hizmet yolunda çok daha yararlı uygulama yöntemleri bulacaktır.

Kaynaklar

1. Baskin DG. A Historical Perspective on the Identification of Cell Types in Pancreatic Islets of Langerhans by Staining and Histochemical Techniques. J Histochem Cytochem. 2015; 63 (8): 543-58.
2. Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of langerhans. J Exp Med. 1901 Mar 25;5(5):527-40.
3. Murray, I.A.N. Paulesco and the isolation of insülin. Journal of the history of medicine and allied sciences 1971; 26 (2): 150-157.
4. Bliss M. Banting’s, Best’s, and Collip’s accounts of the discovery of insülin. Bull Hist Med 1982; 56 (4): 554-68



5. Joslin's Diabetes Mellitus. Editör V. Yumuk. Donald M. Barnett ve Leo Krall. Bölüm 1. Diyabetin Tarihçesi. Sayfa: 1-17. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
6. Deckert T. Protamine insülin. IN: H.C. Hagedorn and Danish insülin. Hening, Denmark: Poul Kristensen Publishing Co, 2000:175-194.
7. Goldberg T, Wong E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A new Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. Pharmacy and Therapeutics 2015; 40(11):735-41

BÖLÜM 2

PANKREAS



*Kerem ATALAR¹
Meltem BAHÇELİOĞLU²*

Pankreasın Embriyolojik Gelişimi

Pankreas gestasyonun 26. gününde dorsal ve ventral endodermal tomurcuklar halinde ön bağırsağın kaudal kısmından gelişmeye başlar.(1, 2) Ventral tomurcuk, embriyonik safra kanalları ile birlikte gelişmesini sürdürür ve saatin tersi yönünde dönerek dudenum'un posterior'una doğru göç eder. Altıncı haftanın sonuna doğru ventral ve dorsal pankreas tomurcukları birbirleri ile kaynaşarak pankreasın son halini meydana getirir. Dorsal pankreas tomurcuğu caput, corpus ve cauda pancreatis'i meydana getirirken, ventral pankreas tomurcuğu ise processus uncinatus ve komşu caput bölümünü meydana getirir.(1) Dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının birleşmesiyle, kanal sistemleri de kaynaşmaya başlar ve dorsal pankreas tomurcuğundan papilla duodeni minor'a açılan ductus pancreaticus accessorius (Santorini kanalı), ventral pankreas tomurcuğundan ise papilla duodeni major'a açılan ductus pancreaticus (Wirsung kanalı) oluşur.(3)

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, kerematalar@gazi.edu.tr

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, meltemb@gazi.edu.tr



minor (T10-T11) ile plexus coeliacus ve plexus mesentericus superior'a taşınırlar. Bu plexus'lar içerisindeki küçük ganglionlarda preganglioner sempatik lifler, postganglioner sempatik lifler ile sinaps yaparlar. Postganglioner sempatik lifler arterler çevresindeki otonomik plexus'lar yoluyla pankreas'a taşınırlar. Sempatik uyarı pankreas içerisindeki damarlarda ve kanal sistemlerinde vazokonstriksiyona neden olur ve ekzokrin sekresyonu inhibe eder.(5)

Pankreatik sinirler hem kimyasal hem de mekanik uyarılara karşı oldukça duyarlıdır.(15) Visseral afferent uyarılar (ağrı ve diğer duyarlar) başlıca sempatik afferent lifler tarafından taşınırlar. Uyarılar, afferent lifler içerisinde plexus coeliacus ve nn. splanchnici yoluyla T6-T12 seviyelerinde yer alan ganglion sensorium nervi spinalis'teki hücre gövdelerine ve oradan da medulla spinalis'e ulaşırlar. Parasempatik afferent lifler, pankreas kanallarından, sinuslardan ve Langerhans adacıklarından aldıkları duyuyu n. vagus aracılığıyla taşırlar. Pankreas'ın yansıyan ağrısı tam olarak lokalize edilemese de genellikle epigastrium'da hissedilir. Ancak yangı peritona ulaşmış ise, periton somatik olarak uyarıldığından, ağrı sırtta alt torakal bölgede hissedilir.(5, 24)

Kaynaklar

1. Tham, J.C., Ceri Beaton, and Malcolm C.A. Puntis. (2012). The Pancreas. In Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, ed. Howard Fillit, 8th Editio, 585–595. Elsevier.
2. Esrefoglu, Mukaddes, Elif Tashidere, and Asli Cetin. (2016). Development of Liver and Pancreas. *Bezmialem Science* 5: 30–35. <https://doi.org/10.14235/bs.2016.841>.
3. Shenoy-Bhangle, Anuradha S., Sudha A. Anupindi, and Michael S. Gee. (2012). The Pancreas. In *Pediatric Surgery*, 887–900. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00109-4>.
4. Agur, A.M., AF Dalley, and K.L. Moore. (2018). *Clinically Oriented Anatomy. Clinically Oriented Anatomy. 8th Editio. Canada: Wolters Kluwer.*
5. Rela, M, and M S Reddy. (2016). Pancreas. In *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, ed. S. Standring, 41st Editi. London: Elsevier Ltd.
6. Wineski, L E, ed. (2019). *Snell's clinical Anatomy By regions. 10th Editi. Wolters Kluwer.*
7. Chaurasia, B D. (2010). Spleen, Pancreas and Liver. In *B D Chaurasia's Human Anatomy, 4th Editio, 301–317. New Delhi: CBS.*
8. Wallig, Matthew A., and John M. Sullivan. (2013). Exocrine Pancreas. In *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology*, 2361–2390. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00057-1>.
9. Yıldırım, M. (2013). *Resimli Sistemantik Anatomi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.*
10. John E., Hall, and Hall Michael E. (2021). Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus. In *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 973–989. 40th Edition.
11. Jameson, J Larry, Dennis L Kasper, Dan L Longo, Anthony Fauci, Stephen L Hauser, and Joseph Loscalzo. (2018). *Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education.*
12. Longnecker, Daniel S., Fred Gorelick, and Elizabeth D. Thompson. (2018). Development of the Pancreas and Related Structures. In *The Pancreas*, ed. Hans G. Beger, Andrew L.



- Warshaw, Ralph H. Hruban, Markus W. Büchler, Markus M. Lerch, John P. Neoptolemos, Tooru Shimosegawa, and David C. Whitcomb, 3rd Editio, 10–23. Chichester, UK: Wiley Blackwell.
13. Hellman, Bo. (1959). Actual distribution of the number and volume of the islets of langerhans in different size classes in non-diabetic humans of varying ages. *Nature* 184: 1498–1499. <https://doi.org/10.1038/1841498a0>.
 14. Wittingen, J., and C. F. Frey. (1974). Islet concentration in the head, body, tail and uncinat process of the pancreas. *Annals of Surgery* 179: 412–414. <https://doi.org/10.1097/00000658-197404000-00005>.
 15. Strasberg, Steven M. (2013). Hepatic, biliary, and pancreatic anatomy. In *Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: Companion to Specialist Surgical Practice*, Sixth Edit, 1:17–38. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7250-5.00002-5>.
 16. Ömer, Beyhan. (2019). Protein Yapılı ve Aminoasit Türevi Hormonlar. In *Tıbbi Biyokimya*, ed. Figen Gürdöl, 4th ed., 405–434. Nobel Tıp Kitabevi.
 17. Yıldırım, Mehmet, ed. (2009). *Prometheus Anatomi Atlası Cilt 2*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
 18. Eşrefoğlu, Mukaddes. (2004). *Renkli Resimli Genel ve Özel Histoloji*. Ankara: Pelikan Yayıncılık.
 19. Gardner, Jerry D. (1979). Regulation of Pancreatic Exocrine Function In Vitro: Initial Steps in the Actions of Secretagogues. *Annual Review of Physiology* 41: 55–66. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.41.030179.000415>.
 20. Bukan, Neslihan. (2017). Gastrointestinal Hormonlar. In *Temel/Klinik Biyokimya*, ed. Hatice Paşaoğlu, 501–509. Pelikan Kitabevi.
 21. Bayraktar, Nilüfer. (2017). Pancreas Hormonları. In *Temel/Klinik Biyokimya*, ed. Hatice PAŞAOĞLU, 509–522. Pelikan Kitabevi.
 22. Malagelada, J R, V L Go, and W H Summerskill. (1974). Altered pancreatic and biliary function after vagotomy and pyloroplasty. *Gastroenterology* 66. United States: 22–27.
 23. MacGregor, I, J Parent, and J H Meyer. (1977). Gastric emptying of liquid meals and pancreatic and biliary secretion after subtotal gastrectomy or truncal vagotomy and pyloroplasty in man. *Gastroenterology* 72. United States: 195–205.
 24. Brunicaardi, F Charles, Dana K Andersen, Timothy R Billiar, David L Dunn, Lillian S Kao, John G Hunter, Jeffrey B Matthews, and Raphael E Pollock. (2019). Pancreas. In *Schwartz's Principles of Surgery*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education.

BÖLÜM 3

PANKREAS LANGERHANS ADACIĞI ve ADACIK HÜCRELERİ (1)



Gülnur TAKE KAPLANOĞLU¹
Cemile Merve SEYMEN²

Giriş

Pankreas, sindirim enzimlerini üretmesi görevi ile ekzokrin ve hormonları üretmesi görevi ile de endokrin fonksiyon gösteren ve bu fonksiyonu gösteren alanları bulunduran karışık bez yapısında bir organdır. Organın parankimi, kendisini çevreleyen ince bağ dokusu yapısındaki kapsül aracılığı ile lobüllere ayrılmaktadır. Kapsül altında yerleşim gösteren ekzokrin bölge, seröz asinus ve boşaltım kanallarından meydana gelmektedir. Her asinus içeriğini interkalar kanallara boşaltmakta, bu küçük yapı kanalların başlangıç hücreleri ise pankreasa özgü olan ve asinus lümenine doğru genişleyen sentroasiner hücreler olarak karşımıza çıkmaktadır. İnterkalar kanallar, ana pankreatik kanala (Wirsung kanalı) katılmadan önce ise sırası ile intralobüler ve interlobüler kanallar ile birleşmektedirler. Yapısını kısaca bu şekilde özetleyebileceğimiz ekzokrin pankreas; yukarıda da değinildiği gibi proteaz, α -amilaz, lipazlar ve nükleazların da aralarında bulunduğu sindirim enzimlerini üretmekten sorumludurlar. Pankreasın bu ekzokrin salgı mekanizması ise duodenumun enteroendokrin hücrelerince üretilen kolesistokinin ve sekretin gibi polipeptid yapısındaki enzimler aracılığı ile düzenlenmektedir (1, 2).

¹ Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, gulnurtake@gmail.com

² Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji AD, cmerveseymen@gmail.com



Pankreasın endokrin ve ekzokrin bölgeleri ile insülin geni transkripsiyonunda da önemli rol oynayan Pdx-1 proteini ile yapılan çalışmalarda, bu proteinden noksan farelerde pankreas gelişmediği gözlemlenmiş, Pdx-1 transkripsiyonunda önemli rol oynayan hepatosit nükleer faktör-3β'nın da pankreas farklanma sürecinde önemli katkıları olduğu ortaya konulmuştur (20,21,22). Yine knock-out fareler ile yapılan çalışmalar, islet-1 (Isl-1) transkripsiyon faktörünün Langerhans adacığı farklanmasında etkin rol oynadığını göstermektedir (20,23). Diğer etkin proteinler ise Pax-4 ve 6'dır ki bu proteinler de pankreatik tomurcuk gelişiminde görev almakta, yetişkin pankreasta ise B hücreleri tarafından eksprese edilmektedirler (24). Dolayısı ile yukarıda da değinilen yeniden programlama gibi terapötik süreçlerde bu moleküllerin kullanımının etkin olacağı düşünülebilmektedir. Transplantasyon yoluğı izlendiğinde ise kullanılabilir kök hücre kaynakları farklı literatürlerden elde edilen veriler doğrultusunda; kadavra hücreleri, embriyonik kök hücreler, yetişkin ada hücreleri, kültüre edilmiş pankreatik B hücreleri, fetal ada hücreleri ya da kültüre edilmiş pankreatik kanal hücreleri şeklinde özetlenebilmekte (20), tüm bunlar içerisinde en dikkat çekici kaynağın ise insan embriyonik kök hücreleri olduğu belirtilmektedir (25).

Kaynaklar

1. Mescher, A.L. (2016). Junqueira temel histoloji atlas kitap. (Seyhun SOLAKOĞLU, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
2. Ross, M.H., Pawlina, W. (2014). Histoloji konu anlatımı ve atlas. (Barış BAYKAL, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayınevi
3. Erdoğan, A., Solakoğlu, S. (2020). Endokrin bezler. Meltem Kuruş (Ed.), Histoloji-Hücre, Doku, Sistemler, Teknikler, Moleküller, Laboratuvar, Klinik Yönleriyle Yaklaşımlar içinde (s. 786-790). Ankara: Akademisyen Kitabevi
4. Stendahl JC, Kaufman DB, Stupp SI. Extracellular Matrix in pancreatic islets: Relevance to scaffold design and transplantation. *Cell Transplantation*, 2009; 18:1-12. Doi: 10.3727/096368909788237195
5. Eşrefoğlu, M. (2009). Özel histoloji. Malatya: Medipress Matbaacılık
6. Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve hücre biyolojisi. (Ramazan DEMİR, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayınevi
7. Mattsson G. The endothelial cells in islets of Langerhans. *Upsala J Med Sci*, 2004; 109:1-16. Doi: 10.3109/2000-1967-081
8. Gartner, L.P., Hiatt, J.L. (2006). Color textbook of histology (Third edit). Philadelphia: Saunders Elsevier
9. Erdoğan, D., Hatipoğlu, M.T., Görgün, M., Ilgaz, C. (2007). Özel histoloji. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi
10. Zandomenighi R, Luciani A, Massari M, et al. Interactions between endogenous and exogenous insulin and human pancreatic polypeptide secretion. *Diabete Metab*, 1990; 16(1):21-25.

11. Braun M. The somatostatin receptor in human pancreatic β -cells. *Vitamins and Hormones*, 2014 ; 95:165-193. Doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00007-7
12. Ramracheya R, Ward C, Shigeto M, et al. Membrane potential-dependent inactivation of voltage-gated ion channels in alpha-cells inhibits glucagon secretion from human islets. *Diabetes*, 2010; 59(9): 2198–2208. Doi: 10.2337/db09-1505
13. Pisania A, Weir GC, O’Neil JJ, et al. Quantitative analysis of cell composition and purity of human pancreatic islet preparations. *Lab Invest*, 2010; 90(11):1661–75. Doi: 10.1038/labinvest.2010.124
14. Steiner DJ, Kim A, Miller K, Hara M. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*, 2010; 2:135–45. Doi: 10.4161/isl.2.3.11815
15. Caicedo A. Paracrine and autocrine interactions in the human islet: More than meets the eye. *Semin Cell Dev Biol*, 2013; 24(1): 11-21. Doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.007
16. Koh DS, Cho, JW, Chen L. Paracrine interactions within islets of Langerhans. *J Mol Neurosci*, 2012; 48:429-440. Doi: 10.1007/s12031-012-9752-2
17. Diaz RR, Menegaz D, Caicedo A. Neurotransmitters act as paracrine signals to regulate insulin secretion from the human pancreatic islet. *J Physiol*, 2014; 16:3413-3417. Doi: 10.1113/jphysiol.2013.269910
18. Henquin JC. Paracrine and autocrine control of insulin secretion in human islets: Evidence and pending questions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020; 320:78-86. Doi: 10.1152/ajpendo.00485.2020
19. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. *Nature*, 2018; 557(7705):351-358. Doi: 10.1038/s41586-018-0088-0
20. Mıcılı SC, Özođul C. Diyabette kök hücreler. *DEÜ Tıp Fak Derg*, 2007; 21(2):109-117.
21. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, et al. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci*, 2000; 97:7999–8004. Doi: 10.1073/pnas.97.14.7999
22. Jonsson J, Carlsson L, Edlund T, Edlund H. Insulinpromotor- factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature*, 1994; 371:606-609.
23. Offield MF, Jetton TL, Lobosky PA, et al. PDX-1 is required for development of the pancreas and differentiation of rostral duodenum. *Development*, 1996; 371:983-995.
24. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, et al. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing B cells in the mammalian pancreas. *Nature*, 1997; 386:399-402.
25. Zhang DH, Jiang W, Yan S, Deng HK. Generation of pancreatic islet cells from human embryonic stem cells. *Sci China C Life Sci*, 2009; 52(7):615-621. Doi: 10.1007/s11427-009-0095-3

BÖLÜM 4

LANGERHANS ADACIĞI: α ve β HÜCRELERİ (2)



Gülnur TAKE KAPLANOĞLU¹
Cemile Merve SEYMEN²

Giriş

Pankreasın endokrin fonksiyon gösteren Langerhans adacığı alanının genel ve histolojik özelliklerine “Langerhans adacığı ve adacık hücreleri” başlıklı bölümde ayrıntılı olarak değinmiştik. Bu bölümde, Langerhans adacığının hiperglisemik ve hipoglisemik etki gösteren A (α) ve B (β) hücrelerini biraz daha yakından inceleyecek, bu hücrelerin spesifik özelliklerini ayrıntılandıracağız.

Alfa (A ya da α) Hücreleri

Langerhans adacığı hücre popülasyonunun yaklaşık %15-20’sini oluşturan A hücrelerinin temel salgısının hiperglisemik etki gösteren “glukagon” hormonu olduğuna değinmiştik (ayrıntılı bilgi için lütfen “Langerhans adacığı ve adacık hücreleri” başlıklı bölüme bakınız) (1,2).

A hücreleri, diğer adacık hücrelerinde de olduğu gibi embriyolojik olarak endodermden köken almakta, endokrin pankreastaki yerleşimleri için ise Pdx1 ve Ngn3 ekspresyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır (3). Bu transkripsiyon faktörleri dışında ise A hücrelerinin gelişimlerinde Arx ve FoxA2 ile az oranda

¹ Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, gulnurtake@gmail.com

² Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji AD, cmerveseymen@gmail.com



transplantasyonu ya da var olan B hücrelerinin çoğaltılması stratejilerine dayanmaktadır. B hücrelerinin çoğaltılması diyabet koşullarında azalmış B hücre oranı ve yaşlanmanın da etkisi göz önünde bulundurulduğunda sınırlı hale gelmekte, dolayısı ile ilk seçenек olan B hücre neogenezi daha verimli sonuç doğurma ihtimali olan bir araştırma konusu haline gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yukarıda da değinilen, hücrelerin normal koşullar altındaki yakın ilişkileri de göz önünde bulundurulduğunda, B hücre neogenezinde A hücrelerinin yeniden programlanarak kullanılması üzerine kurgulanmaktadır (19).

2018 senesinde yapılan bir çalışmaya göre; diyabetik farelerde Pdx1 ve MafA genleri ile indüklenmiş adeno-ilişkili virüs (AAV) deneklerin pankreatik kanallarına verilmiş ve A hücrelerinin B hücreleri şeklinde yeniden programlanma gösterdikleri, deneklerde normal insülin salgılanmasına ise yaklaşık 4 ay içerisinde ulaşıldığı tespit edilmiştir (20). Benzer sonuçlara, toksin ile müdahale edilmiş insan adacık hücreleri ile de ulaşılmıştır. Konu ile ilgili diğer güncel çalışmalarda ise Pax4, Pdx1 veya Pdx1 ve MafA genlerinin fazla eksprese edilmeye zorlandığı durumlarda ve Dnmt1 ile Arx genlerinin ekspresyonlarının kesintiye uğratılması durumlarında; A hücrelerinin yeniden programlanarak B hücre neogenezini sağladıkları ortaya konulmaktadır. Yine, adenovirüs kullanılarak Pax4'ün fazla eksprese edilmesinin sağlandığı deneylerde hem fare ve hem de insan pankreas dokularında A hücrelerinin B hücrelerine farklılığı tespit edilmiştir (21).

Kaynaklar

1. Gartner, L.P., Hiatt, J.L. (2006). Color textbook of histology (Third edit). Philadelphia: Saunders Elsevier
2. Zandomenighi R, Luciani A, Massari M, et al. Interactions between endogenous and exogenous insulin and human pancreatic polypeptide secretion. *Diabete Metab*, 1990; 16(1):21-25.
3. Wendt A, Eliasson L. Pancreatic α -cells – The unsung heroes in islet function. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2020; 103:41-50. Doi: 10.1016/j.semcdb.2020.01.006
4. Bramswig NC, Kaestner KH. Transcriptional regulation of alpha-cell differentiation. *Diabetes Obes Metab*, 2011; 13:13–20. Doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01440.x
5. Sutherland EW, De Duve C. Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J Biol Chem*, 1948; 175 (2):663–674.
6. Tümer, A. (1989). *Endokrinolojiye giriş*. Ankara: Meteksan Matbaacılık
7. Chen YC, Taylor AJ, Verchere CB. Islet prohormone processing in health and disease. *Diabetes Obes Metab*, 2018; 20:64–76. Doi: 10.1111/dom.13401
8. Campbell JE, Drucker DJ. Islet α cells and glucagon—critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, 2015; 11:329-338. Doi: 10.1038/nrendo.2015.51

9. Blodgett DM, Nowosielska A, Afik S, Pechhold S, et al. Novel observations from next-generation RNA sequencing of highly purified human adult and fetal islet cell subsets. *Diabetes*, 2015; 64(9):3172–3181. Doi: 10.2337/db15-0039
10. Huang H, Bader TN, Sha J. Signaling molecules regulating pancreatic endocrine development from pluripotent stem cell differentiation. *Int J Mol Sci*, 2020; 21:5867. Doi: 10.3390/ijms21165867
11. Türkanođlu Özçelik A, Torun A, Yılmaz S, İnan M. İnsan insülin hormonu öncülerinin *Pichia pastoris* AOX1 promotoru altında klonlanması, ekspresyonu ve biyoreaktörde üretimi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2018; 22(3):1190-1196. Doi: 10.19113/sdufenbed.472329
12. Gartner, L.P., Hiatt, J.L. (2006). *Color textbook of histology* (Third edit). Philadelphia: Saunders Elsevier
13. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in β -cells. *Mol Metab*, 2017; 6(9):958-973. Doi: 10.1016/j.molmet.2017.04.010
14. Tokarz VL, Mac Donald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*, 2018; 217(7):2273-2289. Doi: 10.1083/jcb.201802095
15. Vakilian M, Tahamtani Y, Ghaedi K. A review on insulin trafficking and exocytosis. *Gene*, 2019; 706:52-61. Doi: 10.1016/j.gene.2019.04.063
16. Pliquett RU, Führer D, Falk S, Zysset S, et al. The effects of insulin on the central nervous system-Focus on appetite regulation. *Horm Metab Res*, 2006; 38(7):442-446. Doi: 10.1055/s-2006-947840
17. Stanojevic V, Habener JF. Evolving function and potential of pancreatic alpha cells. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015; 29:859e871. Doi: 10.1016/j.beem.2015.10.002
18. Thorel F, Nepote V, Avril I, Kohno K, et al. Conversion of adult pancreatic α -cells to β -cells after extreme β -cell loss. *Nature*, 2010; 464(7292):1149-1154. Doi: 10.1038/nature08894
19. Chung CH, Levine F. Adult pancreatic alpha-cells: A new source of cells for beta-cell regeneration. *Rev Diabet Stud*, 2010; 7(2):124-131. Doi: 10.1900/RDS.2010.7.124
20. Xiao X, Guo P, Shiota C, Zhang T, et al. Endogenous reprogramming of alpha cells into beta cells induced by viral gene therapy reverses autoimmune diabetes. *Cell Stem Cell*, 2018; 22:78–90. Doi: 10.1016/j.stem.2017.11.020
21. Osipovich AB, Magnuson MA. Alpha to beta cell reprogramming: Stepping toward a new treatment for diabetes. *Cell Stem Cell*, 2018; 22(1):12-13. Doi: 10.1016/j.stem.2017.12.012

BÖLÜM 5

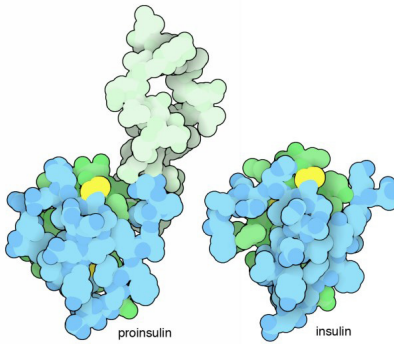
İNSÜLİN HORMONUNUN GENETİĞİ



Haktan Bağış ERDEM¹
Mehmet Ali ERGÜN²

Giriş

İnsülin Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinden sentezlenen ve glikoz homeostazisinde ana rolü üstlendiği için de doğal olarak diyabet kliniğinin oluşum ve ilerleyişinde anahtar rol oynayan bir moleküldür (Resim 1). Bu bölümde, insülin fonksiyonunun ve fonksiyon bozukluklarındaki moleküler etyopatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için insülin biyosentezi ve ilişkili mekanizmaların genetik açıdan ele alınması hedeflenmiştir.



Resim 1. İnsülin ve proinsülinin yapısı (A zinciri yeşil, B zinciri mavi, disülfid bağları sarı renkte) (PDB101.rcsb.org)

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, haktanbagis@gmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, maliergun@gmail.com

Hiperproinsülinemi olgularında ayrıca hiperinsülinemi, hiperglisemi de olabilir. Bu hastalarda dışardan uygulanan insüline normal yanıt tespit edilmiştir. Otozomal dominant kalıtım bildirilen fenotiplerde, ebevenlerde mutasyon tespit edilmeyen bazı vakalarda, germinal mozaizm zemininde aktarım da tespit edilmiştir. “Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)” veritabanında güncel olarak bildirilen ilişkili fenotipler Tablo 1’de özetlenmiştir.

INS gen mutasyonları ile ilişkili fenotiplerin moleküler tanısı, hem hastaların doğru takibi hem de hastalara sağlıklı bir genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir. Hastaların gelecek nesiller açısından preimplantasyon genetik tanı imkanlarından faydalanma şansı yakalaması, araştırmacıların da modern genetik tedavi alternatiflerine yönelik çalışmalar yapması ancak hastalığın moleküler etyopatogenezinin aydınlatılması ile mümkündür.

Bu kapsamda, hem pediatrik hem de erişkin endokrinoloji klinikleri ile genetik hastalıkları değerlendirme merkezlerinin ortak çalışma stratejileri belirlenmesi, moleküler genetik tanı algoritmaları oluşturması ve hasta tanı-takip süreçleri içerisinde birbirleri arasında geri bildirimlerde bulunmaları sürecin başarısı açısından gereklidir.

Kaynaklar

1. Steiner DF, Oyer PE. The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 57 (2), 473.
2. German M, Ashcroft S, Docherty K, et al. The insulin gene promoter: a simplified nomenclature. Diabetes. 44 (8), 1002-1004.
3. Hay CW, Docherty K. Comparative analysis of insulin gene promoters: implications for diabetes research. Diabetes. 55 (12), 3201-3213.
4. Brown GR, Hem V, Katz KS, et al. Gene: a gene-centered information resource at NCBI. Nucleic acids research. 43 (D1), D36-D42.
5. Guo S, Dai C, Guo M, et al. Inactivation of specific β cell transcription factors in type 2 diabetes. The Journal of clinical investigation. 123 (8), 3305-3316.
6. Hattersley AT, Greeley SA, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents.
7. Yang BT, Dayeh T, Kirkpatrick C, et al. *Insulin* promoter DNA methylation correlates negatively with insulin gene expression and positively with HbA 1c levels in human pancreatic islets. Diabetologia. 54 (2), 360-367.
8. Welsh M, Nielsen DA, MacKrell AJ, et al. Control of insulin gene expression in pancreatic beta-cells and in an insulin-producing cell line, RIN-5F cells. II. Regulation of insulin mRNA stability. Journal of Biological Chemistry. 260 (25), 13590-13594.
9. Tillmar L, Carlsson C, Welsh N. Control of insulin mRNA stability in rat pancreatic islets: regulatory role of a 3'-untranslated region pyrimidine-rich sequence. Journal of Biological Chemistry. 277 (2), 1099-1106.



10. Fred RG, Mehrabi S, Adams CM, et al. PTB and TIAR binding to insulin mRNA 3'-and 5' UTRs; implications for insulin biosynthesis and messenger stability. *Heliyon*. 2 (9), e00159.
11. Liu M, Hodish I, Haataja L, et al. Proinsulin misfolding and diabetes: mutant *INS* gene-induced diabetes of youth. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 21 (11), 652-659.
12. Steiner DF, Tager HS, Chan SJ, et al. Lessons learned from molecular biology of insulin-gene mutations. *Diabetes care*. 13 (6), 600-609.
13. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. *Insulin* gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 104 (38), 15040-15044.
14. Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al. Recessive mutations in the *INS* gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107 (7), 3105-3110.

BÖLÜM 6

İNSÜLİN HORMONU BİYOSENTEZİ



Özgür DEMİR¹

İnsülin, keşfedilen ilk peptid yapısında hormondur. Abel, 1926'da insülini kristalize etmeden ve 1935'te Jensen ve Evans, B zincirinin N-terminal fenilalanin'ini tanımlayarak, insülinin gerçekten bir protein olduğunu kanıtlamadan önce, tüm hormonların küçük yapıda moleküller olduğuna inanılıyordu (1).

1950'lerin ortalarında Sanger tarafından insülinin amino asit dizisinin aydınlatılmasıyla, insülinin, sistein kalıntılarından (A7-B7 ve A20-B19) türetilen iki disülfid bağıyla bağlı 21 kalıntı A zinciri ile 30 kalıntı B zincirinden oluşan iki zincirli bir heterodimer olduğu anlaşıldı. Ayrıca A zincirinde (A6-A11) bir zincir içi disülfid bağı da mevcuttur (1, 2).

Primer yapı, insülin molekülünün amino asit bileşimi ve boyutu (yaklaşık 6.000 Dalton) hakkında değerli bilgiler sağladı ancak, insülin biyosentezi ve salgılanması süreçleriyle ilgili sorular, proinsülinin keşfinin gerçekleştiği 1960'ların sonlarına kadar cevaplanamadı.

Bu öncü protein (yaklaşık 9,000 D), hem A hem de B zincirini, C (Connecting) alanı olarak adlandırılan, araya giren bir segmentle birleştiren sürekli tek zincirde içerir. C alanı, omurgalı türleri arasında uzunluk olarak değişir (tipik

¹ Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı
dr.ozgurdemir@gmail.com



Kaynaklar

1. Weiss M, Steiner D.F, Philipson L.H. 2014. Insulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships. Endotext South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
2. Dodson, G., and Steiner, D. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1998 (8):189-194.
3. Zhou, A., Webb, G., Zhu, X., and Steiner, D.F. Proteolytic processing in the secretory pathway. *J. Biol. Chem.* 1999 (274):20745-20748.
4. Seidah, N.G., and Prat, A. The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nat Rev Drug Discov* 2012 (11):367-383
5. Rorsman, P., and Braun, M. 2013. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. *Annu. Rev. Physiol.* 75:155-179.
6. Rajan, S., Torres, J., Thompson, M.S., and Philipson, L.H. Fridlyand, L.E., and Philipson, L.H. Coupling of metabolic, second messenger pathways and insulin granule dynamics in pancreatic b-cells: a computational analysis. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011 (107):293-303.

BÖLÜM 7

İNSÜLİN BİYOKİMYASI



Özlem GÜLBAHAR¹

İnsülin kan glukozunun regülasyonunda görevli olan bir pankreas hormonudur (1-3). Kan glukoz homeostazisinde, glukoz düzeyini azaltan tek hormon insülin dir (4). Anabolik özellikte olan insülin çeşitli dokularda etki göstererek metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynar (1).

Belli başlı etkileri şöyle sıralanabilir: glukozun yağ ve kas dokusuna alınımını uyarır, glukozun depolanmak üzere glikojen veya yağa dönüşümünü sağlar, karaciğerde glukoz üretimini inhibe eder, protein sentezini stimüle eder ve protein yıkımını inhibe eder (1). İnsülin bazı açılardan ilk olma özelliği taşır (1). Örneğin, sekanslaması yapılan protein yapıdaki ilk hormondur (1). Ayrıca, radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçülen ilk yapıdır ve klinik kullanım için rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk protein yapısındaki bileşiktir (1).

a. İnsülinin Biyokimyasal Özellikleri

İnsülinin Yapısı

İnsülin yapısal hormon sınıflamasına göre hidrofilik grupta yer alan protein yapıda bir hormondur (5). İnsan insülini A zincirinde 21 ve B zincirinde 30 olmak üzere toplam 51 amino asitten (Molekül Ağırlığı (MA): 5808 Da) oluşur

¹ Prof. Dr., GÜTF Tıbbi Biyokimya AD, ozengin@gazi.edu.tr



Kaynaklar

1. Sacks DB. (2018). Diabetes Mellitus. Rifai N, Horvath AR and Wittwer C (Ed). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis (P:1160-1200). Missouri: Elsevier.
2. Guber HA, Farag AF. Evaluation of endocrine function. (2011). McPherson Pincus (Ed). Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (P: 365-401). Philadelphia Elsevier.
3. Kazmierczak SC. Insulin and C-peptide. (2009). Hickman PE, Koerbin G (Ed). Kaplan and Pesce's Clinical Chemistry: Theory, analysis, correlation (P. 1158-1167). Elsevier.
4. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. (2016). Klinik Biyokimya. (Filiz Akbıyık, Çev. Ed.). Ankara: Akademisyen.
5. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM. (2019). Harper'ın Resimli Biyokimyası. (Doğan Yücel, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp.
6. Churc DS. (2019). Optimisation of the investigation of antibody-mediated dysglycaemia. Emmanuel of Colloge University of Cambridge.
7. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, et al. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnology Advances* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.015>.
8. Ward G, Simpson A, Boscato L, et al. The investigation of interferences in immunoassay. *Clinical Biochemistry* 2017; 50: 1306-1311.
9. Gülbahar O, Değertekin CK, Aktürk M ve ark. A case with immunoassay interferences in the measurement of multiple hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2147-2153.
10. Immunoassay interference by endogenous antibodies (I/LA30A), Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008; 28: 6.
11. Church D, Cardoso L, Bradbury S, et al. Diagnosis of insulin autoimmune syndrome using polyethylene glycol precipitation and gel filtration chromatography with ex vivo insulin exchange. *Clinical Endocrinology* 2017; 86: 347-353.
12. Church D, Cardoso L, Kay RG, et al. Assessment and management of anti-insulin autoantibodies in varying presentations of insulin autoimmune syndrome. *JCEM* 2018; 103: 3845-3855.
13. Zhu J, Yuan L, Ni W, et al. Association of higher circulating insulin antibody with increased mean amplitude glycemic excursion in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional, retrospective case-control study. *Journal of Diabetes Research* 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/7304140>.
14. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Annals of Translational Medicine* 2018; 6: 335.
15. Lamy PJ, Sault C, Renard E. High fasting serum insulin level due to autoantibody interference in insulin immunoassay discloses autoimmune insulin syndrome: a case report. *Annales de Biologie Clinique* 2016; 74: 490-4.

BÖLÜM 8

SOMATOSTATİN



Özlem GÜLBAHAR¹

Somatostatin (SS) büyüme hormonunu inhibe edici hormon (GH-IH) veya somatotropin salınımını inhibe edici hormon (SRIH) olarak da isimlendirilir (1). Beyinde hipotalamusun paraventricüler nükleusunda, gastrointestinal sistemde midenin enteroendokrin D hücrelerinde ve pankreasta Langerhans adacıklarının delta (δ) hücrelerinde sentezlenip salgılanan bir hormondur (1-3). Somatostatin salgılayan Delta hücreleri adacık hücrelerinin %5-10'unu oluşturur (2).

SS, glukoz metabolizmasını etkileyen hormonlar arasında sayılır (1). Karbonhidrat metabolizması üzerinde direk etkisi olmamasına rağmen, GH salınımını inhibe ederek indirek yolla etki gösterir (1). Ayrıca, pankreastan insülin ve glukagon salınımını inhibe ederek bu iki hormon arasındaki karşılıklı ilişkiyi ayarlar (1). Bu iki hormon ise SS salınımını artırır (1). SS sonuçta stabil bir kan glukoz konsantrasyonunun sağlanması için görev yapar (1). Bağırsakta en fazla duodenum ve jejunumda bulunur (1). SS kan glukoz düzeylerine yanıt olarak arttığı ifade edilir (3).

SS, 116 amino asit içeren preprosomatostatin polipeptid molekülünden sentezlenir (1). Önce 24 amino asitlik sinyal peptidi ayrılır ve 92 amino asitlik

¹ Prof. Dr., GÜTF Tıbbi Biyokimya AD, ozengin@gazi.edu.tr



bir kromozom üzerinde lokalize olan genler tarafından kodlanır (1). Hepsinin 7 transmembran kısmı vardır ve boğmaca toksinine duyarlı G proteini (Gi: inhibitör tip) ile eşleşirler (1,3). Sonuçta adenilat siklaz inhibe olur (3). SSTR-1 pankreas beta hücrelerinde bulunur ve SS'in bu reseptöre etkisi sayesinde insülin sekresyonu inhibe olur (3). SSTR-2'nin 2 izoformu vardır, SSTR-3, SSTR-4 ve SSTR-5 ise hipofizde eksprese edilirler (1).

Kaynaklar

1. Sacks DB. (2018). Diabetes Mellitus. Rifai N, Horvath AR and Wittwer C (Ed). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis (P:1160-1200). Missouri: Elsevier.
2. Guber HA, Farag AF. Evaluation of endocrine function. (2011). McPherson Pincus (Ed). Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (P: 365-401). Philadelphia Elsevier.
3. King MW. (2014). Integrative Medical Biochemistry Examination and Board Review. McGraw Hill Education: Indiana.

BÖLÜM 9

GLUKAGON



Nilüfer BAYRAKTAR¹

İnsanlarda, glukagon, adacık hacminin yalnızca %10'unu oluşturan pankreasın Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanır (1,2). İnsülinin etkisini antagonize ederek hiperglisemiye teşvik eder (1). İnsülin metabolik yakıtı depo ederken glukagon onların mobilizasyonunu ve kullanımını sağlar.

Glukagonun Yapısı ve Sentezi

Glukagon, diğer polipeptit hormonları gibi, bir prepro gen tarafından kodlanır (3). Glukagon geni 2. kromozom üzerinde yer alan 29 aminoasiten oluşan tek zincirli polipeptiddir. Gastrointestinal hormonlardan sekretin ve gastrik inhibitör peptid (GIP) içeren hormon ailesinin bir üyesidir. Bu hormonlar yapısal özellikleri açısından benzerlik gösterirler. Glukagon preproglukagon olarak sentez edildikten sonra, yapıdan sinyal peptid ve diğer peptid kısımların uzaklaşmasıyla glukagon oluşur ve kana salınana kadar alfa hücrelerinin dens granüllerinde depo edilir. Bağırsakta bulunan nöroendokrin hücrelerde proglukagon glukagona farklılaşmaz fakat güçlü bir inkretin olan GLP1 ve diğer peptidleri oluşturur (Şekil 1) (4).

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. drnbayraktar@yahoo.com



Kaynaklar

1. Molina PE: Endocrine Physiology, 4th Edition
2. The physiology of glucagon. Taborsky GJ Jr. J Diabetes Sci Technol. 2010 Nov 1;4(6):1338-44.
3. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. J Biol Chem.(1986;261(25):11880-9.
4. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(15):7911-6.
5. Linda S. Costanzo: Physiology, Fifth Edition
6. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th Edition
7. Jiang G, et al. Glucagon and regulation of glucose metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 Apr;284(4):E671-8

BÖLÜM 10

İNSÜLİN VE GLUKAGON HORMONLARI AÇISINDAN PANKREAS KARACİĞER İLİŞKİSİ



Afruz BABAYEVA¹

Mehmet Ayhan KARAKOÇ²

Giriş

Vücudumuzun enerji kaynağı olarak kullandığı ana madde olan glukoz üç kaynaktan elde edilir: gıdanın bağırsaktan emilimi, glikojenoliz [glikojenin parçalanması (glukozun depolama şekli)] ve glikoneogenez (karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasından türetilen öncülerden glukoz sentezi). Bu kaynaklarla periferik dokuda glukoz alımı ve kullanımı arasında sağlanan denge kan glukoz düzeyinin belirli bir aralıkta tutulmasını sağlar (glukoz homeostazi). Bu dengenin sağlanmasındaki esas hormon insülin, bunun dışında birçok metabolik sinyaller, hormonlar, özellikle de glukagon kontrol mekanizmasında önemli yer almaktadır. Bu hormonların karaciğer ve pankreas üzerindeki direkt ve indirekt etkileri ile vücudumuzdaki glukoz dengesi korunabilmektedir.

Endokrin Pankreas

Pankreas, fonksiyonel olarak ekzokrin ve endokrin pankreas olarak iki farklı yapıdan oluşur. Ekzokrin bez olarak vücudun temel sindirim görevini yapar. Salgıladığı enzimler sayesinde gıdaların sindirimini sağlar, emilimini müm-

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, dr.afruz87@gmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, akarakoc921@hotmail.com



ve kasta artan glikoliz ve glikojen sentezinin uyarılması şeklindedir. Glukagon ise, karaciğerde glikojenolizi, glukoneogenezi, yağ asiti oksidasyonunu, ketogenezi stimüle eder. Glikojen ve yağ asit sentezini inhibe eder. Adacık β hücrelerini stimüle ederek insülin salınımı uyarır (14).

Vücuttaki çoğu dokuda glikojenoliz meydana gelebilmesine rağmen, sadece karaciğer ve böbrekler, glukozun kan dolaşımına salınması için gerekli olan yeterli miktarda glukoz-6-fosfataz enzimini eksprese eder. Karaciğer ve böbrekler ayrıca glukoneogenez için gerekli enzimleri de içerir. Karaciğer endojen glukoz üretiminin ana kaynağıdır, aynı zamanda karaciğer glukoz alım organıdır. Böbrekler de glukoz üretir (glukoneogenez yolu ile) ve glukoz alırlar (11). Çalışmalarında böbreklerin bir gece aç kaldıktan sonra glukoz üretiminin sadece yüzde 10 ila 20'sini sağladığı görülmüştür (15). Bu nedenle karaciğer, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde insülin ve glukagon etkisi için temel hedeftir.

Kaynaklar

1. David G. Gardner, Dolores Shoback, David S. Cooper PWL. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Tenth Edition (Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology [Internet]. 2018. p. 596–682. Available from: <https://www.ebooks.com/en-us/book/95842262/greenspan-s-basic-and-clinical-endocrinology-tenth-edition/david-g-gardner/>
2. Danielle Dean E. A primary role for α -cells as amino acid sensors. Diabetes [Internet]. 2020;69(4):542–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653720/>
3. Vergari E, Knudsen JG, Ramracheya R, Salehi A, Zhang Q, Adam J, et al. Insulin inhibits glucagon release by SGLT2-induced stimulation of somatostatin secretion. Nat Commun [Internet]. 2019 Dec 1;10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635569/>
4. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Rivera N, Irimia-Dominguez J, Farmer B, Neal DW, et al. Molecular characterization of insulin-mediated suppression of hepatic glucose production in vivo. Diabetes [Internet]. 2010 Jun ;59(6):1302–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185816/>
5. Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1991 ;88(16):7224–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651499/>
6. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, Everett CA, Stettler KM, Neal DW, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. J Clin Invest [Internet]. 2006 Feb 1 ;116(2):521–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16453026/>
7. Sindelar DK, Balcom JH, Chu CA, Neal DW, Cherrington AD. A comparison of the effects of selective increases in peripheral or portal insulin on hepatic glucose production in the conscious dog. Diabetes [Internet]. 1996 ;45(11):1594–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8866566/>
8. John E. Hall. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th Edition - 9781455770052 [Internet]. 2016. Available from: <https://lib-ebooks.com/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology-13th-edition-pdf/>

9. Cryer PE. The Prevention and Correction of Hypoglycemia. In: Comprehensive Physiology [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. p. 1057–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp070235>
10. Shlomo Melmed, Kenneth Polonsky, P. Reed Larsen, Henry Kronenberg. Williams Textbook of Endocrinology - 13th Edition. In: Elsevier. 2015. p. 1386–724. Available from: <https://www.elsevier.com/books/williams-textbook-of-endocrinology/9780323297387>
11. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. In: Journal of Investigative Medicine [Internet]. BMJ Publishing Group; 2004. p. 375–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15612450/>
12. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention - Philip Cryer - Google Kitaplar [Internet]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=LN6GDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=3PE+Cryer:+Hypoglycemia+in+Diabetes:+Pathophysiology,+Prevalence+and+Prevention.+2nd+ed+2012+American+Diabetes+Association+Alexandria,+VA&ots=s8fOGZHGbA&sig=hsQaVnIQ2ae3g7byWiVxZxtSNkM&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
13. Berk MA, Clutter WE, Skor D, Shah SD, Gingerich RP, Parvin CA, et al. Enhanced glyce-mic responsiveness to epinephrine in insulin-dependent diabetes mellitus is the result of the inability to secrete insulin. Augmented insulin secretion normally limits the glycemic, but not the lipolytic or ketogenic, response to epinephrine in humans. *J Clin Invest* [Internet]. 1985;75(6):1842–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3891786/>
14. Samols E, Marri G, Marks V. PROMOTION OF INSULIN SECRETION BY GLUCAGON. *Lancet* [Internet]. 1965 Aug 28. p 286(7409):415–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14346763/>
15. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: New aspects in humans [Internet]. Vol. 40, *Diabetologia*. Diabetologia; 1997. p. 749–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9243094/>

BÖLÜM 11

İNSÜLİN, C PEPTİD VE PROİNSÜLİN



*Cevdet AYDIN¹
Bekir ÇAKIR²*

İnsülin, C peptid ve proinsülin üçlüsü için geçmiş ilk yorumlar, biyolojik fonksiyonlarda etkili olanın insülin olduğu, tek başlarına C peptid ve proinsülinin, insülin üretimi ve taşınması dışında fonksiyonları olmadığı şeklinde olmuştur. Bu değerlendirme aşikar olarak değişmiştir.

Bu bölümde, adı geçen üçlünün keşifleri, kimyasal yapıları, biosentez basamakları, salgılanmaları, taşınmaları, katabolizmaları ve birbirleri ile ilişkileri, esas fonksiyon ve etkileri genel hatları ile tartışılacaktır.

İnsülinin Keşif Hikayesi

İnsülinin keşfi ile ilgili temel dönüm noktalarını aşağıdaki gibi özetlemek mümkündür (1).

1869’da Paul Langerhans pankreas içindeki hücrel adacıkları keşfetti.

1870 lerde Bouchardat, pankreas ve diyabet arasında bir bağlantı olduğunu öne sürdü.

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, cevdetaydin68@hotmail.com

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, drcakir@yahoo.com

Portal dolaşım ile karaciğere ulaşan insülin monomerlerinin %80 kadarlık büyük kısmı parçalanır. İnsülin, karaciğerde glikojenolizi ve glukoneogenezi baskılayarak etki eder. Karaciğerde ilk geçiş parçalanmasına uğramayan monomerler sistemik dolaşıma geçer.

Plazmada, insülin ve C peptid, oldukça farklı kinetikler sergiler. İnsülin, 2–3 dakikalık bir serum yarı ömrüne sahiptir, karaciğer tarafından ilk geçiş metabolizmasından kaçan C peptid ise 30 dakikalık bir yarılanma ömrüne sahiptir.

C peptidin perifer dokulardaki etkileri ile ilgili reseptör konusu henüz belirsizdir. Ancak insülinin hücresel etkileri için kullandığı reseptörler iyi tanımlanmıştır.

Özetle protein yapıdaki diğer hormonlar gibi proinsülin-C peptid-insülin biyosentezi, salgılanması, yıkılması pulsatil ve dinamik bir süreçtir. Süreç eşgüdüm içinde gerçekleşir. C peptidin fonksiyonel bir gösterge olmasının ötesinde farklı biyolojik aktivitelere sahip olması ile ilgili bulgular giderek artmaktadır.

Kaynaklar

1. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi N, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front. Endocrinol.* doi.org/10.3389/fendo.2018.00613
2. Saito, K., Iwama, N. & Takahashi, T. Morphometrical analysis on topographical difference in size distribution, number and volume of islets in the human pancreas. *Tohoku J Exp Med.* 1978; 124:177–86
3. Gabriela Da Silva Xavier. The Cells of the Islets of Langerhans. *J Clin Med* 2018 ;7(3):54. doi: 10.3390/jcm7030054
4. Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, Ikeda Y. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Zhu et al. Stem Cell Research & Therapy.* 2017; 8:240
5. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J. Cell Biol.* 2018 ; 217(7): 2273–2289
6. Schuit FC, Kiekens R, Pipeleers DG. Measuring the balance between insulin synthesis and insulin release. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178: 1182–1187
7. Weiss MA. Proinsulin and the genetics of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 2009; 284: 19159–19163
8. Liu M, Wan ZL, Chu YC, et al. Crystal structure of a “nonfoldable” insulin: impaired folding efficiency despite native activity. *J Biol Chem* 2009; 284: 35259–35272
9. Nathan DM, Cagliero E. (2001) *Diabetes Mellitus in Endocrinology and Metabolism.* edit. Felig P, Frauman LA. pp:830–838. fourth edition, International edition. McGraw Hill
10. Kebede, M.A., A.T. Oler, T. et al. . SORCS1 is necessary for normal insulin secretory granule biogenesis in metabolically stressed β cells. *J. Clin. Invest.* 2014; 124:4240–4256.
11. Du, W., M. Zhou, W. Zhao, et al. . HID-1 is required for homotypic fusion of immature secretory granules during maturation. *eLife.* 5:241.



12. DeGroot L, Steiner D, Bell G, Rubenstein A, Chan S. (2000a) Chemistry and biochemistry of pancreatic protein hormones. In: Endocrinology, Edited by DeGroot L and Jameson J, pp. 667–696. Philadelphia, W. B. Saunders.
13. Nishi M, Sanke T, Nagamatsu S. et al. Bell G., and Steiner, D. Islet amyloid polypeptide. A new beta cell secretory product related to islet amyloid deposits. *J. Biol. Chem.* 1990;265: 4173–4176.
14. Panero F, Novelli G, Zucco C, et al.. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:301–5.
15. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003;26:832–6.
16. Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:102–10
17. Wahren J, Larsson C. C-peptide: New findings and therapeutic Possibilities. *Diabetes research and Clinical practice.* 2015; 107(3):309-319.
18. Rigler R, Pramanik A, Jonasson P, et al. Specific binding of proinsulin C-peptide to human cell membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* .1999;96:13318–23
19. Landreh M, Ostberg LJ, Jornvall H. A subdivided molecular architecture with separate features and stepwise emergence among proinsulin C-peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;450:1433–8.
20. Ohtomo Y, Aperia A, Sahlgren B, et al. C-peptide stimulates rat renal tubular Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity in synergism with neuropeptide Y. *Diabetologia* 1996;39:199–205.
21. Rasheed NM, Willars GB, Brunskill NJ. C-peptide signals via Galpha i to protect against TNF-alpha-mediated apoptosis of opossum kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:986–95.
22. Gina L. C. Yosten, Christine Maric-Bilkan, et al.. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*2014: 307: E955–E968.

BÖLÜM 12

GLUKOZ UYARISI VE β HÜCRE İNSÜLİN YANITI



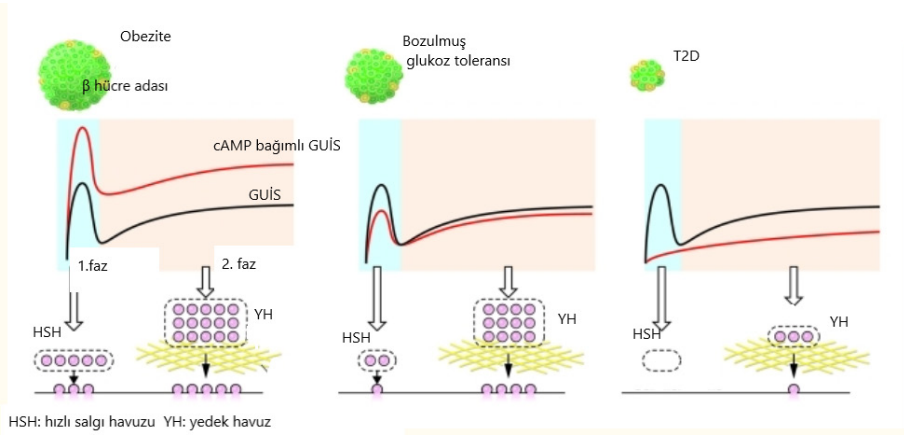
Meriç COŞKUN¹
Alev EROĞLU ALTINOVA²

Peptid yapılı bir hormon özelliğinde olup pankreasın beta (β) hücrelerinde preproinsülin olarak sentezlenen, proteolitik enzimatik modifikasyon sonucunda aktif formuna dönüşen insülin, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar hormondur [1]. İnsülin salgısı, karmaşık mekanizmalar tarafından düzenlenen dinamik bir süreçtir. Kalsiyum (Ca^{+2}), adenosin trifosfat (ATP), sirküler adenosin monofosfat (cAMP) ile diaçilgliserol ve inositol 1,4,5 trifosfat gibi fosfolipid kaynaklı sinyaller, insülin salgılanmasındaki önemli hücre içi sinyallerdir [2].

Glukoz ile uyarılan insülin sekresyonu (GUİS), insülin salınımının temel mekanizmasıdır. Glukoz seviyesindeki artışa yanıt olarak C-peptid ve insülin, hem hücre zarına yakın yerleşmiş salgı keseciklerinde depolanır, hem de eşmolar konsantrasyonlarda birlikte salınır [3]. Yapısal çalışmalar, tek bir β hücresinin 10,000'den fazla salgı granülü içerdiğini göstermiştir [4]. İnsülin salgılama süreci, salgı granüllerinin hücre zarı ile füzyonunu ve insülin ile C-peptidin ekzositozunu içerir. Pankreas β hücreleri; insülin biyosentezi, insülin salgılama granüllerinin depolanması ve olgunlaşması, insülin salgılanması için gerekli olan yüksek miktarda çinko (Zn^{+2}) katyonuna sahiptir [5].

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, drmericcoskun@gmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, alevaltinova@yahoo.com



Şekil 6. Obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve T2D'de glukozla uyarılan insülin salınımı (Ref 2'den uyarlanmıştır)

Sonuç

İnsülinin keşfinden bu yana geçen yüzyıllık süre içerisinde yapılan birçok çalışmada insülin salgı dinamiği araştırılmıştır. Günümüz koşullarında moleküler temelli çalışmaların daha kolay yapılabilirliği nedeniyle insülin salgı dinamiğinin farklı yönleri üzerinde durulmalıdır. Bu mekanizmaların ortaya çıkarılması toplumun büyük çoğunluğunu etkisi altına alan obezite ve T2D'nin patogenezi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, kliniğin oluşmadığı erken dönemde bu hastalıkların önlenmesi ve oluşmuş hastalığın tedavisi konusunda yardımcı olacak yeni stratejilerinin oluşturulmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. M. Weiss, D. F. Steiner, and L. H. Philipson, *İnsulin Biosynthesis, Secretion, Structure, and Structure-Activity Relationships*. 2000.
2. S. Seino, T. Shibasaki, and K. Minami, "Dynamics of İnsulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 121, no. 6. American Society for Clinical Investigation, pp. 2118–2125, Jun. 01, 2011, doi: 10.1172/JCI45680.
3. M. Vakilian, Y. Tahamtani, and K. Ghaedi, "A review on İnsulin trafficking and exocytosis," *Gene*, vol. 706. Elsevier B.V., pp. 52–61, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.gene.2019.04.063.
4. P. M. Dean, "Ultrastructural morphometry of the pancreatic β -cell," *Diabetologia*, vol. 9, no. 2, pp. 115–119, Apr. 1973, doi: 10.1007/BF01230690.
5. M. D. Bosco, C. Drogemuller, P. Zalewski, and P. T. Coates, "Zinc transporters in the endocrine pancreas," in *Islets of Langerhans, Second Edition*, Springer Netherlands, 2015, pp. 511–527.
6. F. M. Ashcroft and P. Rorsman, "Electrophysiology of the pancreatic β -cell," *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 54, no. 2. Pergamon, pp. 87–143, Jan. 01, 1989, doi: 10.1016/0079-6107(89)90013-8.

7. P. Rorsman and E. Renström, "Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells," *Diabetologia*, vol. 46, no. 8. Diabetologia, pp. 1029–1045, Aug. 01, 2003, doi: 10.1007/s00125-003-1153-1.
8. R. M. Barbosa, A. M. Silva, A. R. Tomé, J. A. Stamford, R. M. Santos, and L. M. Rosário, "Control of pulsatile 5-HT/insulin secretion from single mouse pancreatic islets by intracellular calcium dynamics," *J. Physiol.*, vol. 510, no. 1, pp. 135–143, Jul. 1998, doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.135bz.x.
9. P. Bergsten, "Slow and fast oscillations of cytoplasmic Ca^{2+} in pancreatic islets correspond to pulsatile insulin release," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 268, no. 2 31-2, 1995, doi: 10.1152/ajpendo.1995.268.2.e282.
10. V. N. Civelek, J. T. Deeney, K. Kubik, V. Schultz, K. Tornheim, and B. E. Corkey, "Temporal sequence of metabolic and ionic events in glucose-stimulated clonal pancreatic β -cells (HIT)," *Biochem. J.*, vol. 315, no. 3, pp. 1015–1019, May 1996, doi: 10.1042/bj3151015.
11. J. E. Campbell and C. B. Newgard, "Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 22, no. 2. Nature Research, pp. 142–158, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41580-020-00317-7.
12. F. M. Ashcroft and P. Rorsman, "Diabetes mellitus and the β cell: The last ten years," *Cell*, vol. 148, no. 6. Cell, pp. 1160–1171, Mar. 16, 2012, doi: 10.1016/j.cell.2012.02.010.
13. A. Sandoval *et al.*, "Regulation of L-type $CaV1.3$ channel activity and insulin secretion by the cGMP-PKG signaling pathway," *Cell Calcium*, vol. 66, pp. 1–9, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.ceca.2017.05.008.
14. L. Aguilar-Bryan *et al.*, "Cloning of the β cell high-affinity sulfonylurea receptor: A regulator of insulin secretion," *Science (80-.)*, vol. 268, no. 5209, pp. 423–426, 1995, doi: 10.1126/science.7716547.
15. E. Cerasi and R. Luft, "The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus," *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 55, no. 2, pp. 278–304, 1967, doi: 10.1530/acta.0.0550278.
16. G. T. Eddlestone, S. B. Oldham, and L. G. Lipson, "Electrical activity, cAMP concentration, and insulin release in mouse islets of Langerhans," *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, vol. 17, no. 1. 1985, doi: 10.1152/ajpcell.1985.248.1.c145.
17. Y. H. Ma, J. Wang, G. G. Rodd, J. L. Bolaffi, and G. M. Grodsky, "Differences in insulin secretion between the rat and mouse: Role of cAMP," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 132, no. 3, pp. 370–376, 1995, doi: 10.1530/eje.0.1320370.
18. T. K. Bratanova-Tochkova *et al.*, "Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion," in *Diabetes*, 2002, vol. 51, no. SUPPL., doi: 10.2337/diabetes.51.2007.s83.
19. P. Rorsman, L. Eliasson, E. Renström, J. Gromada, S. Barg, and S. Göpel, "The Cell Physiology of Biphasic Insulin Secretion," *Physiology*, vol. 15, no. 2, pp. 72–77, Apr. 2000, doi: 10.1152/physiologyonline.2000.15.2.72.
20. S. N. Davis *et al.*, "Proinsulin and insulin concentrations following intravenous glucose challenges in normal, obese, and non-insulin-dependent diabetic subjects," *Metabolism*, vol. 42, no. 1, pp. 30–35, 1993, doi: 10.1016/0026-0495(93)90168-N.
21. L. Eliasson, E. Renström, W.-G. Ding, P. Proks, and P. Rorsman, "Rapid ATP-Dependent Priming of Secretory Granules Precedes Ca^{2+} -Induced Exocytosis in Mouse Pancreatic B-Cells," *J. Physiol.*, vol. 503, no. 2, pp. 399–412, Sep. 1997, doi: 10.1111/j.1469-7793.1997.399bh.x.
22. M. A. Nauck, "Unraveling the Science of Incretin Biology," *Am. J. Med.*, vol. 122, no. 6 SUPPL., Jun. 2009, doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.012.
23. T. Miki *et al.*, "Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility," *Diabetes*, vol. 54, no. 4, pp. 1056–1063, Apr. 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.4.1056.



24. O. Dyachok *et al.*, "Glucose-Induced Cyclic AMP Oscillations Regulate Pulsatile Insulin Secretion," *Cell Metab.*, vol. 8, no. 1, pp. 26–37, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.cmet.2008.06.003.
25. S. Seino and T. Shibasaki, "PKA-dependent and PKA-independent pathways for cAMP-regulated exocytosis," *Physiological Reviews*, vol. 85, no. 4. *Physiol Rev*, pp. 1303–1342, Oct. 2005, doi: 10.1152/physrev.00001.2005.
26. H. Takahashi *et al.*, "Role of Epac2A/Rap1 signaling in interplay between incretin and sulfonylurea in insulin secretion," *Diabetes*, vol. 64, no. 4, pp. 1262–1272, Apr. 2015, doi: 10.2337/db14-0576.
27. C. A. Aspinwall, S. A. Brooks, R. T. Kennedy, and J. R. T. Lakey, "Effects of intravesicular H⁺ and extracellular H⁺ and Zn²⁺ on insulin secretion in pancreatic beta cells," *J. Biol. Chem.*, vol. 272, no. 50, pp. 31308–31314, Dec. 1997, doi: 10.1074/jbc.272.50.31308.
28. D. Bruns and R. Jahn, "Molecular determinants of exocytosis," *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 443, no. 3. *Pflugers Arch*, pp. 333–338, 2002, doi: 10.1007/s00424-001-0742-4.
29. R. Regazzi *et al.*, "Expression, localization and functional role of small GTPases of the Rab3 family in insulin-secreting cells," *J. Cell Sci.*, vol. 109, no. 9, pp. 2265–2273, 1996, Accessed: Mar. 12, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8886977/>.
30. M. Geppert, Y. Goda, C. F. Stevens, and T. C. Südhof, "The small GTP-binding protein Rab3A regulates a late step in synaptic vesicle fusion," *Nature*, vol. 387, no. 6635, pp. 810–814, Jun. 1997, doi: 10.1038/42954.
31. K. S. Polonsky *et al.*, "Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects," *J. Clin. Invest.*, vol. 81, no. 2, pp. 435–441, 1988, doi: 10.1172/JCI113338.
32. R. N. Bergman, L. S. Phillips, and C. Cobelli, "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose," *J. Clin. Invest.*, vol. 68, no. 6, pp. 1456–1467, 1981, doi: 10.1172/JCI110398.
33. F. Bacha, N. Gungor, S. Lee, and S. A. Arslanian, "In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 1, pp. 100–105, Jan. 2009, doi: 10.2337/dc08-1030.
34. D. M. Kendall, D. E. R. Sutherland, J. S. Najarian, F. C. Goetz, and R. P. Robertson, "Effects of Hemipancreatectomy on Insulin Secretion and Glucose Tolerance in Healthy Humans," *N. Engl. J. Med.*, vol. 322, no. 13, pp. 898–903, Mar. 1990, doi: 10.1056/nejm199003293221305.
35. K. S. Polonsky *et al.*, "Abnormal Patterns of Insulin Secretion in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus," *N. Engl. J. Med.*, vol. 318, no. 19, pp. 1231–1239, May 1988, doi: 10.1056/nejm198805123181903.
36. M. M. Byrne, J. Sturis, R. J. Sobel, and K. S. Polonsky, "Elevated plasma glucose 2 h postchallenge predicts defects in β -cell function," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 270, no. 4 33-4, 1996, doi: 10.1152/ajpendo.1996.270.4.e572.
37. J. Rachman, F. M. Gribble, B. A. Barrow, J. C. Levy, K. D. Buchanan, and R. C. Turner, "Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagon-like peptide 1 (7-36) amide in patients with NIDDM," *Diabetes*, vol. 45, no. 11, pp. 1524–1530, 1996, doi: 10.2337/diab.45.11.1524.
38. M. Cnop *et al.*, "Progressive loss of β -cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 30, no. 3, pp. 677–682, Mar. 2007, doi: 10.2337/dc06-1834.
39. I. F. Godsland, J. A. R. Jeffs, and D. G. Johnston, "Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range," *Diabetologia*, vol. 47, no. 7, pp. 1157–1166, 2004, doi: 10.1007/s00125-004-1454-z.

BÖLÜM 13

İNSÜLİN SEKRESYONUNDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE B-HÜCRE Sİ KÜTLESİ ÖLÇÜMÜ



Mahmut YAZICI¹
Mustafa KUTLU²

Giriş

Günlük gıda alımı, açlık, toklukta kan glisemi düzeyi sınırlı aralıkta tutulur. Buna karşın organların glikoz tutması, depolanması hormonal sistemin özellikle pankreastaki insülin salgılanma kinetiği ve kontrinsüliner sistem etkin olur. İnsülin glisemi düzeyini düşürürken birçok hormonal sistem de yükseltmeye çalışır. Yani tehlikeyi glukoneogenesis ve glikojenolizisi stimüle ederek düşmeyi önler. Diğer taraftan insülin sekresyonu da inhibe olur. Beta hücre fonksiyonunda değişiklik glikoz homeostazisini etkiler. İS'nda artma hipoglisemiye, azalma ise DM'a neden olur. Glikozun kontrolünde nöral, hormonal, bazen farmakolojik faktörler Beta hücre içi sinyal sistemini etkileyerek İS'nu düzenler.

Stimulus- İS insülin keşfinden beri araştırılıyor. Çalışmalar normal Beta hücresi veya anormal insülin sekresyonu yapan beta hücrelerde yapılmaktadır. İnvitro çalışmalar invivo çalışmalara ve İS kinetiğine ışık tutuyor. Normal erişkin insan Beta hücresinde İS çalışması sınırlıdır. Hayvan çalışmalarından yararlanılıyor. Ancak Beta hücresinin dağılımı, sayısı proliferasyon indexi hayvan modelinde farklılık gösterdiği dikkate alınmalıdır.

¹ Uzm. Dr., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Özkaya Tıp Merkez, drmahmutyazici@gmail.com

² Prof. Dr., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bayındır Hastanesi, profkutlu@gmail.com

mitokondriyal disfonksiyonun hem nedeni hem de sonucu olarak oluşabilmektedir. Düzenli yapılan egzersizin fazla kilolularda, obezlerde, Tip2DM'li ve prediyabetik bireylerde mitokondriyal fonksiyonları düzenlemeyi ve insülin duyarlılığını arttırmayı sağladığı saptanmıştır. Ancak, yapılan çalışmalarda mitokondriyal fonksiyonları düzenlemek için egzersizin yoğunluğu, süresi, çeşidinin ne olması gerektiği net olarak belirtilmemiştir. Daha geniş bir örneklemi olan ve farklı spor dallarını içererek yapılan geniş kapsamlı çalışmaların yürütülmesine ve de sağlıklı birey ve Tip2DM'li bireylerin kaslarındaki mitokondri ve insülin duyarlılığı açısından dinamiklerin derinlemesine araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:165. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:972.
2. Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes* 1996; 45:1644.
3. Farese RV Jr, Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism* 1991; 40:214.
4. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem* 2004; 279:42351.
5. Robertson RP. Estimation of beta-cell mass by metabolic tests: necessary, but how sufficient? *Diabetes* 2007; 56:2420.
6. Robertson RP, Bogachus LD, Oseid E, et al. Assessment of β -cell mass and α - and β -cell survival and function by arginine stimulation in human autologous islet recipients. *Diabetes* 2015; 64:565.
7. Hood, D. A., Tryon, L. D., Carter, H. N., Kim, Y., & Chen, C. C. W. Unravelling the mechanisms regulating muscle mitochondrial biogenesis. *Biochemical Journal* 2016; 473(15), 2295–2314.
8. Hood, D. A., Uguccioni, G., Ainshtein, A., & D'souza, D. Mechanisms of Exercise Induced Mitochondrial Biogenesis in Skeletal Muscle: Implications for Health and Disease. *Comprehensive Physiology* 2011, 1119–1134.
9. Huffman, K.M., Slentz, C.A., Bateman, L.A., Thompson, D., Muehlbauer, M.J., Bain, J.R. ve diğerleri. Exercise- induced changes in metabolic intermediates, hormones, and inflammatory markers associated with improvements in insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2011; 34, 174- 176.
10. Jornayvaz, F. R., & Shulman, G. I. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays in Biochemistry* 2010; 47, 1010-1042.
11. Schrauwen-Hinderling, V.B., Kooi, M.E., & Schrauwen, P. Mitochondrial Function and Diabetes: Consequences for Skeletal and Cardiac Muscle Metabolism. *Antioxidants & redox signaling* 2016; 24(1), 39-51.
12. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 2010; 375:2267.
13. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:972.



14. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Rivera N, et al. Molecular characterization of insulin-mediated suppression of hepatic glucose production in vivo. *Diabetes* 2010; 59:1302.
15. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest* 2006; 116:521.
16. Girard J. Insulin's effect on the liver: "direct or indirect?" continues to be the question. *J Clin Invest* 2006; 116:302.
17. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11:61.
18. Schneider DJ, Sobel BE. PAI-1 and diabetes: a journey from the bench to the bedside. *Diabetes Care* 2012; 35:1961.
19. Chan MT, Lim GE, Skovsø S, et al. Effects of insulin on human pancreatic cancer progression modeled in vitro. *BMC Cancer* 2014; 14:814.
20. Trajkovic-Arsic M, Kalideris E, Siveke JT. The role of insulin and IGF system in pancreatic cancer. *J Mol Endocrinol* 2013; 50:R67.

BÖLÜM 14

GLUKOZ KONTRİNSÜLER SİSTEM DİNAMIĞI



Ceyla KONCA DEĞERTEKİN¹

Giriş

Beyin, enerji kaynağı olarak kullanmakta olduğu glukozu sentezleyemediği ve depolayamadığı için dolaşımdaki glukozu bağımlı bir organdır. Bu nedenle organizmanın plazma glukoz konsantrasyonlarındaki değişikliklere hızla yanıt vermesi, hipoglisemiden korunma adına hayati öneme sahiptir. Glukozun vücuda girişinde ve dokular tarafından kullanımında gün boyunca oldukça büyük değişkenlikler olmaktadır. Buna rağmen plazma glukozu dar bir aralıkta (55-165 mg/dl) tutulabilmektedir (1). Plazma glukozunun düşmesine engel olmak adına devreye giren bir grup fizyolojik yanıt topluca “glukoz kontrinsülinler sistemi” adı verilmektedir. Hipoglisemi ile tetiklenen bu topyekün yanıtın net etkisi endojen glukoz üretimini arttırmak ve beyin dışındaki dokuların glukoz kullanımını azaltmaktır. Kontrinsülinler sistem cevapları oldukça etkin olduğu için hipoglisemi, diyabeti olmayan bireylerde son derece nadir görülür. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1D) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2D) tedavisinde kullanılan insülin veya sülfonilüreler nedeniyle gelişen iyatrojenik hipoglisemi ise, hipogliseminin en yaygın nedenidir.

¹ Doç. Dr., Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
ceylakonca@yahoo.com

malar ile hipoglisemiye yanıt cevapları bozulmakta ve hipoglisemi sıklığı artmaktadır (1).

Hem T1D hem de T2D’de ciddi hipoglisemi gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinin glukoz kontrregülasyonunun bozulması ve hipoglisemik farkındasızlık olduğu bilinmektedir. Ciddi hipoglisemi riski kontrregülasyon bozukluğu olanlarda 25 kat, hipoglisemik farkındasızlık olanlarda ise 6 kat artmaktadır (12, 13). Nitekim, insülin kullanım süresi bakımından benzer olan T1D ve T2D’li kişilerin ciddi hipoglisemi sıklıklarının benzer olduğu gösterilmiştir (14). Özetle, T1D ve T2D’de glukoz kontrregülasyonundaki bozukluklar gelişim zamanı açısından farklılık göstermekle birlikte oluş mekanizmaları açısından benzerdir.

Sonuç

Vücut için en değerli yakıt olan glukozun dolaşımdaki düzeyleri son derece etkin ve kompleks fizyolojik yanıtlar ile kontrol altında tutulmaktadır. Hipogliseminin hem SSS hem de periferik dokulardaki algılayıcılar tarafından fark edilmesi ile devreye giren akut yanıtta, insülin düzeylerinin düşürülmesi ve glukagon düzeylerinin arttırılması en önemli rolü oynamaktadır. İnsülin kapasitesi kısıtlı diyabetiklerde bu iki cevapta yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemiye akut yanıtın bir diğer ayağı olan epinefrin düzeylerinin arttırılması, bu kişilerde ön plana geçmektedir. Tekrarlayan hipoglisemiler bu yanıtın da zaman içerisinde bozulmasına neden olmaktadır. Kortizol ve büyüme hormonu ise devreye uzamış hipoglisemi durumunda girmektedir.

Kaynaklar

1. Alsahli M., Gerich J.E., Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013. 42(4): p. 657-76.
2. Arbeláez A.M., Cryer P.E., Hypoglycemia, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 40, 1525-1551.e7. 2020.
3. Cryer P.E., Davis S.N., Shamoon H., Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 2003. 26(6): p. 1902-1912.
4. Stanley S., Moheet A., Seaquist E.R., Central Mechanisms of Glucose Sensing and Counterregulation in Defense of Hypoglycemia. *Endocrine Reviews*, 2019. 40(3): p. 768-788.
5. Thorens B., Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2011. 13: p. 82-88.
6. Verberne A.J.M., Sabetghadam A., Korim W.S., Neural pathways that control the glucose counterregulatory response. *Frontiers in Neuroscience*, 2014. 8.
7. Rodriguez-Diaz R., Abdulreda M.H., Formoso A.L., et al., Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrine pancreas. *Cell Metab*, 2011. 14(1): p. 45-54.



8. Havel P.J., Ahren B., Activation of autonomic nerves and the adrenal medulla contributes to increased glucagon secretion during moderate insulin-induced hypoglycemia in women. *Diabetes*, 1997. 46(5): p. 801-7.
9. Rickels M.R., Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2019. 1454(1): p. 68-79.
10. Ertl A.C., Davis S.N., Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004. 20(2): p. 124-30.
11. Banarer S., Cryer P.E., Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*, 2003. 52(5): p. 1195-203.
12. Geddes J., Schopman J.E., Zammitt N.N., et al., Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2008. 25(4): p. 501-4.
13. White N.H., Skor D.A., Cryer P.E., et al., Identification of type 1 diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med*, 1983. 308(9): p. 485-91.
14. Hepburn D.A., MacLeod K.M., Pell A.C., et al., Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med*, 1993. 10(3):p.231-7.

BÖLÜM 15

İNSÜLİNİN ETKİLERİ



*Başak BOLAYIR¹
Müjde AKTÜRK²*

İnsülin, hedef hücrelerde reseptör tirozin kinaz ailesine ait heterotetramerik membran reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (1). Reseptör disülfid bağlarıyla bağlı iki alfa ve iki beta subunitten oluşmaktadır. İnsülinin alfa-subunite bağlanmasını takiben gelişen yapısal değişiklikler sonucu, adenozin trifosfat (ATP) beta-subunite bağlanmakta, bunu beta subunit fosforilasyonu, hücre içi substratların fosforilasyonu ve yolakların aktivasyonu izlemektedir. Yolakların aktivasyonu, metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde rol aldığı gibi, hücre büyümesi, proliferasyon ve apoptozisi de etkilemektedir (1, 2). İnsülinin dolaylı ya da direk yollardan, vücuttaki tüm hücreler ile etkileşimi mevcuttur. Bu bölümde insülinin etkileri konu alınacaktır.

Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukoz metabolizmasında glikolizis, glukoneogenesis, glikojenolizis ve glikojenez gibi temel mekanizmalar yer alır ve insülin bu mekanizmaların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Glikojenoliz ve glukoneogenesisin

¹ Uzm.Dr., Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği
basakbolayir@hotmail.com

² Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı
mujdeakturk@hotmail.com



lasyonunda rol oynadığını; beyinde insülin sinyali bozulmuş farelerde, gıda alımının ve obezitenin arttığı göstermiştir (37). İnsan çalışmaları da bu bulguları destekler niteliktedir (38). Fakat bu etkiler her bireyde aynı değildir ve mevcut çalışmalar bu bulgulardan yola çıkarak “beyin insülin direnci” kavramını ortaya koymuştur (38). Beyinde insüline karşı yanıtın bozulmuş olması, periferik enerji metabolizmasında, yağ dağılımında ve glukoz kullanımında bozulma ile ilişkilidir (39). İnsülin reseptörleri olfaktör bulbta daha yüksek olmak üzere, serebral korteks, hipokampus, hipotalamus ve serebellum gibi çeşitli bölgelerde saptanmıştır (40). İnsülinin bu reseptörler aracılığıyla, periferik enerji metabolizmasını ve beslenme davranışını düzenlemenin yanı sıra, bilişsel fonksiyonlar ve hafıza üzerine de etkileri olduğu düşünülmektedir (41).

Kaynaklar

1. Pessin JE, and Alan RS. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.*2000; 106.2: 165-169.
2. Kang S, Song J, Kang H, et al. Insulin can block apoptosis by decreasing oxidative stress via phosphatidylinositol 3-kinase-and extracellular signal-regulated protein kinase-dependent signaling pathways in HepG2 cells. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(1), 147-155.
3. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.*2001; 414(6865), 799-806.
4. White MF, Copps KD. (2016) The Mechanism of Insulin Action. Jameson JL, DeGroot LJ (Eds), *Endocrinology: Adult and pediatric Volume I* (7th ed., pp.557-585).(Philadelphia: Saunders/Elsevier.
5. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al (2011). Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 93, S52-S59.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. (2016) Regulation of Intermediary Metabolism During Fasting and Feeding. Jameson JL, DeGroot LJ (Eds), *Endocrinology: Adult and pediatric Volume I* (7th ed., pp.598-626).(Philadelphia: Saunders/Elsevier.
7. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*2017; 133, 1-9.
8. Han, H. S., Kang, G., Kim, J. S., Choi, B. H., & Koo, S. H. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Experimental & molecular medicine.*2016; 48(3), e218-e218.
9. Thiebaud D, Jacot E, DeFronzo R A, et al. The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man. *Diabetes.*1982; 31(11), 957-963.
10. Agius, L. Role of glycogen phosphorylase in liver glycogen metabolism. *Molecular aspects of medicine.*2015; 46, 34-45.
11. Farese Jr RV, Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism.* 1991; 40(2), 214-216.
12. Cryer A, Riley SE, Williams DS, et al. Effect of nutritional status on rat adipose tissue, muscle and post-heparin plasma clearing factor lipase activities: Their relationship to triglyceride fatty acid uptake by fat-cells and to plasma insulin concentrations. *Clin Sci Mol Med.* 1976; 50: 213-221

13. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, et al. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr.*2007;27, 79-101.
14. Kitamura T, Kitamura Y, Kuroda S, et al. Insulin-induced phosphorylation and activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B by the serine-threonine kinase Akt. *Mol Cell Biol.*1999;19(9); 6286-6296.
15. Hall JE. (2015). *Insulin and Its Metabolic Effects.* Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology(12th ed. ,pp.939-947) (W B Saunders.
16. Stump CS, Short KR, Bigelow ML, et al. Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci.*2003; 100(13), 7996-8001.
17. Pavitt GD. (2005). eIF2B, a mediator of general and gene-specific translational control. *Biochem Soc Trans.*2005; 33(6), 1487-1492.
18. Proud GC, Denton MR. Molecular mechanisms for the control of translation by insulin. *Biochem J.*1997; 328(2), 329-341.
19. James HA, O'Neill BT, Nair KS. Insulin regulation of proteostasis and clinical implications. *Cell Metab.*2017; 26(2), 310-323.
20. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci E L. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.*2002; 94(13), 972-980.
21. Frystyk J, Hussain M, Skjaerbaek C, et al. Serum free IGF-I during a hyperinsulinemic clamp following 3 days of administration of IGF-I vs. saline. *Am J Physiol.*1997;273(3 Pt 1): E507-13.
22. Yee LD, Mortimer JE, Natarajan R, et al. Metabolic health, insulin, and breast cancer: Why oncologists should care about insulin. *Front Endocrinol.*2020; 11: 58.
23. Trajkovic-Arsic M, Kalideris E, Siveke JT. The role of insulin and IGF system in pancreatic cancer. *J Mol Endocrinol* 2013; 50:R67.
24. Chan MT, Lim GE, Skovsø S, et al. Effects of insulin on human pancreatic cancer progression modeled in vitro. *BMC Cancer* 2014; 14: 814.
25. Breen D, Giacca A. Effects of insulin on the vasculature. *Curr Vasc Pharmacol.*2011; 9(3), 321-332.
26. Hartell NA, Archer HE, Bailey CJ. Insulin-stimulated endothelial nitric oxide release is calcium independent and mediated via protein kinase B. *Biochem Pharmacol.*2005; 69(5), 781-790.
27. Cersosimo E, Xu X, Musi N. Potential role of insulin signaling on vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammation pathways. *Am J Physiol Cell Physiol.*2012; 302(4), C652-C657.
28. Yamada H, Tsushima T, Murakami H, et al. Potentiation of mitogenic activity of platelet-derived growth factor by physiological concentrations of insulin via the MAP kinase cascade in rat A10 vascular smooth muscle cells. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002; 3(2), 131-144.
29. Yarmolinsky J, Barbieri NB, Weinmann T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci rep.*2016; 6(1), 1-13.
30. Stegenga ME, Van Der Crabben SN, Levi M, et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes.* 2006; 55(6), 1807-1812.
31. May JV, Schomberg DW. Granulosa cell differentiation in vitro: Effect of insulin on growth and functional integrity. *Biol Reprod.*1981; 25:421-431
32. Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochem J.*2016; 473(11), 1483-1501.



33. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocr Metab.* 1995;80(12), 3788-3790.
34. Kinyua AW, Doan KV, Yang DJ, et al. Insulin regulates adrenal steroidogenesis by stabilizing SF-1 activity. *Scientific reports.*2018; 8(1), 1-9.
35. Ahn SW, Gang GT, Kim YD, et al. Insulin directly regulates steroidogenesis via induction of the orphan nuclear receptor DAX-1 in testicular Leydig cells. *J Biol Chem.*2013; 288(22), 15937-15946.
36. McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 2004; 490:13–24
37. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.*2000; 289(5487), 2122-2125.
38. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev.*2016
39. Kullmann S, Valenta V, Wagner R, et al. Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution. *Nat Commun.*2020; 11(1), 1-6.
40. Fernandez AM, Torres-Alemán I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:225–239
41. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 71-81.

BÖLÜM 16

İNSÜLİN HORMONU ve İNSÜLİN DUYARLILIĞI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ



Yusuf BOZKUŞ¹
Aslı NAR²

İnsülin Hormonu

2021 yılı, insülinin ilk keşfedilmesinin ve tip 1 diyabetli (T1DM) bir çocuğun ölümden kurtarılmasının 100. yıldönümü olarak vurgulanacak bir yıldır. Dört kaşifin (Frederick Grant Banting, John James Rickard Macleod, James Bertram Collip ve Charles Herbert Best) o zamana kadar büyük ölçüde ölümcül olan hastalığın seyrini değiştiren bu bilimsel büyük buluşu sonraki dekadlarda, birçok araştırmacıyı insülinin kesin yapısını belirlemeye yöneltmiştir. Sonunda insülin, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen ilk rekombinant terapötik protein olmuştur (1).

İnsülin, 11. kromozomda bulunan insülin geni ile pankreas bezinin langerhans adacıkları β hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan 51 amino asitli bir peptid hormondur (2). Önce endoplazmik retikulumun ribozomlarında preproinsülin olarak sentezlenir. Bir pankreasın β hücreleri, saniyede yaklaşık 6000 preproinsülin molekülünü kolayca sentezleyebilir. Preproinsülin daha sonra proinsüline bölünür ve buradan da Golgi aparatına taşınır. Golgi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endoksinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, yusufbozkus@yahoo.com

² Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endoksinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, aslinar@hotmail.com

FSIVGT'yi (insülin direncinin çok fazla olmadığı popülasyonlarda) glukoz klemp tekniğiyle karşılaştıran birçok çalışmada, Pearson korelasyonu ile saptanan r değerleri, 0,74 ile 0,91 arasında bulunurken (24,59) insülin dirençli bireylerde korelasyon katsayısı olan r değer 0,58'e kadar düşmüştür (65).

Uzun ve invaziv bir test olmasına rağmen, "HERITAGE" çalışması (66) gibi çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. HERITAGE çalışmasında, Si ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Flier JS, Kahn CR. Insulin: A pacesetter for the shape of modern biomedical science and the Nobel Prize. *Mol Metab.* 2021;101194.
2. Liu M, Weiss MA, Arunagiri A, et al. Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes Obes Metab.* 2018; (Suppl 2):28-50.
3. Østergaard M, Mishra NK, Jensen KJ. The ABC of Insulin: The Organic Chemistry of a Small Protein. *Chemistry.* 2020;26:8341-8357.
4. Yasuda K, Yamada Y, Inagaki N, et al. Expression of GLUT1 and GLUT2 glucose transporter isoforms in rat islets of Langerhans and their regulation by glucose. *Diabetes.* 1992;41:76-81.
5. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, et al. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study. *Diabetes Care.* 1993;16:911-5.
6. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19:31-44.
7. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, et al. Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View. *Endocr Rev.* 2017;38:379-431.
8. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223.
9. Patel BM, Goyal RK. Liver and insulin resistance: New wine in old bottle!!! *Eur J Pharmacol.* 2019;862:172657.
10. Meier JJ, Veldhuis JD, Butler PC. Pulsatile insulin secretion dictates systemic insulin delivery by regulating hepatic insulin extraction in humans. *Diabetes.* 2005;54:1649-56.
11. Lin HV, Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab.* 2011;14:9-19.
12. Edgerton DS, Kraft G, Smith M, et al. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. *JCI Insight.* 2017;2:e91863.
13. Fisher SJ, Kahn CR. Insulin signaling is required for insulin's direct and indirect action on hepatic glucose production. *J Clin Invest.* 2003;111:463-468.
14. Santoro A, McGraw TE, Kahn BB. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metab.* 2021;33:748-757.
15. Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:267-77.
16. Carrière A, Lagarde D, Jeanson Yet al. The emerging roles of lactate as a redox substrate and signaling molecule in adipose tissues. *J Physiol Biochem.* 2020;76:241-250.
17. Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature.* 2001;409:729-33.



18. Baraille F, Planchais J, Dentin R, Guilmeau S, Postic C. Integration of ChREBP-Mediated Glucose Sensing into Whole Body Metabolism. *Physiology* (Bethesda). 2015;30:428-37.
19. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, et al. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:79-101.
20. Perry RJ, Camporez JG, Kursawe R, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell.* 2015;160:745-758.
21. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, et al. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab.* 2016;5:589-601.
22. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes.* 2014;63:2232-43.
23. Hale LJ, Coward RJ. Insulin signalling to the kidney in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2013;124:351-70.
24. Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs.* 2007;8:305-318.
25. Yalow R, Berson S. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest.* 1960;39:1157e75.
26. Maddux BA, Chan A, Mandarino LJ, et al. IGF-binding protein-1 levels are related to insulin-mediated glucose disposal and are a potential serum marker of insulin resistance. *Diabetes Care.* 2006;29:1535-1537.
27. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use And Abuse Of Homa Modeling. *Diabetes Care.* 2004;27:1487-1495.
28. Ascaso JF, Pardo S, Real JET, et al. Diagnosing Insulin Resistance By Simple Quantitative Methods In Subjects With Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* 2003;26:3320-3325.
29. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-2410.
30. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24:460-464.
31. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, et al. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Medical Research Methodology.* 2011;11:158
32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
33. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, et al. Comparison of insulinsensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia.* 1999;42:678-687.
34. Bonora E, Targher G, Alberichie M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23:57-63.
35. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care.* 1999;22:818-822.
36. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:362-365.
37. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23:295-301.
38. Garcia-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Fies-tras-Janeiro G, et al. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res.* 2003;35:13-17.

39. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*. 1989;32:300–304.
40. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, et al. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS ONE*. 2011;6:e21041
41. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, et al. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism*. 2006;55:445–452.
42. Ozcimen EE, Uckuyu A, Cıftı FC, et al. Diagnosis Of Gestational Diabetes Mellitus By Use Of The Homeostasis Model Assessment–İnsulin Resistance İndex İn The first Trimester. *Gynecological Endocrinology*. 2008;24:224–229.
43. Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, et al. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in nondiabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo. Sweden. *Diabet Med*. 2000;17:299-307.
44. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72:219-220.
45. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-1649.
46. Nakai Y, Fukushima M, Nakaishi S, et al. The threshold value for insulin resistance on homeostasis model assessment of insulin sensitivity. *Diabet Med*. 2002;19:344-348.
47. Lee S, Choi S, Kim HJ, et al. Cutoff values of surrogate measures of insulin resistance for metabolic syndrome in korean non-diabetic adults. *J Korean Med Sci*. 2006;21:695-700.
48. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of noncommunicable diseases in Iran (SuRF-NCD-2007). *Nutrition & Metabolism*. 2010;7:26
49. Esteghamati A, Ashraf H, Esteghamati AR, et al. Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: The implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84:279-287.
50. UKPDS Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249–1258.
51. Monzillo LU, Hamdy O, Evaluation of Insulin Sensitivity in Clinical Practice and in Research Settings. *Nutrition Reviews*. 2003;61:397–412.
52. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care*. 1998;21:310–314.
53. Andres, R., Swerdloff, R., Pozefsky, T., & Coleman, D. (1965). Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In L.T. Skeggs (Ed.), *Automation in analytical chemistry* (pp. 486-491). New York: Mediad, Inc.
54. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214–E223.
55. Liu Z, Gardner LB, Barrett EJ. Insulin and glucose suppress hepatic glycogenolysis by distinct enzymatic mechanisms. *Metabolism*. 1993;42:1546-1551.
56. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:691–696.
57. Bergman RN, Finewood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985;6:45–86.



58. Del Prato S, Ferrannini E, DeFronzo RA. Evaluation of insulin sensitivity in man. In: Clark WL, Larner J, Pohl SL, eds. *Methods in Diabetes Research*. New York: Wiley and Sons; 1986:36 -75.
59. Bergman, R. N., & Lovejoy, J. C. (Eds.). (1997). *The minimal model approach and determinants of glucose tolerance (Vol.7)*. Baton Rouge: Louisiana State University Press
60. Ward GM, Weber KM, Walters IM, et al. A modified minimal model analysis of insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in insulin-dependent diabetes. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 1991;40:4-9.
61. Finegood DT, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70:1538-1549.
62. Steil GM, Murray J, Bergman RN, et al. Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: implications for study design. *Diabetes*. 1994;43:1365-1367.
63. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology*. 1979;236:E667-E677.
64. Pacini G, Bergman RN. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed*. 1986;23:113-122.
65. Fagulha A, Carvalheiro M, Fagulha I, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion in lean and obese normal pregnant women. *Ann Ist Super Sanita*. 1997;33:367-370.
66. Hong Y, Weisnagel SJ, Rice T, et al. Familial resemblance for glucose and insulin metabolism indices derived from and intravenous glucose tolerance test in blacks and whites of the HERITAGE Family Study. *Clin Genet*. 2001;60:22-30.

BÖLÜM 17

İNSÜLİN HORMONU REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ



Mithat ESER¹
Yusuf Alper SÖNMEZ²

Adacık Hücreleri ve İnsülin Salınımı Kinetiği

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden sentezlenip salgılanan 51 amino asitten oluşan bir peptit hormondur. Adacıklar sağlıklı bir pankreasın kütlelerinin yaklaşık %1-2'sini, Beta hücreleri ise adacıkların toplam kütlelerinin %70'ni oluştururlar. Adacıklarda beta hücrelerinin yanı sıra onlarla parakrin ilişki içinde olan alfa hücrelerinden glukagon, delta hücrelerinden somatostatin, PP hücrelerinden ise pankreatit polipeptit salgılanır.

Arteriyol, sempatik ve parasempatik sinirler adacıklardaki beta hücrelerinin uyarılmasını sağlar. Salınan insülin adacık çevresindeki kılcıl damarlardan portal venöz dolaşıma girer¹. Beta hücrelerindeki salgı granülleri içinde proinsülin, insülin ve C-peptid olarak salgılanmaya hazır hale gelen insülin, bu granüllerin hücre zarı ile füzyonu sonrasında C-peptid ile aynı konsantrasyonlarda dolaşıma geçer².

Bu bazal salınım süreci herhangi bir uyarı olmaksızın pulsatil olarak 9-14 dk aralıklarla devam eder³. İnsülin salgısının temel düzenleyicisi glikozdur.

¹ Uzm.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane EAH Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, mithateser83@gmail.com

² Prof.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi ve Gülhane EAH Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D., alpersonmez@yahoo.com



Kaynaklar

1. RP R. Pancreatic beta cell function. IB H, JI W, eds. Uptodate Published online April 28, 2021.
2. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, et al. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol-endoc M.* 2014;307(11):E955-E968. DOI: 10.1152/ajpendo.00130.2014
3. Goodner C, Walike B, Koerker D, et al. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science.* 1977;195(4274):177-179. DOI: 10.1126/science.401543
4. Rorsman P, Braun M. Regulation of Insulin Secretion in Human Pancreatic Islets. *Physiology.* 2013;75(1):155-179. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183754
5. Vague P, Nguyen L. Rationale and Methods for the Estimation of Insulin Secretion in a Given Patient: From Research to Clinical Practice. *Diabetes.* 2002;51(Supplement 1):S240-S244. DOI: 10.2337/diabetes.51.2007.s240
6. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(3):475-487. DOI: 10.1007/s13300-017-0265-4
7. Bingley PJ, Matthews DR, Williams AJK, et al. Loss of regular oscillatory insulin secretion in islet cell antibody positive non-diabetic subjects. *Diabetologia.* 1992;35(1):32-38. DOI: 10.1007/BF00400849
8. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al. Relationships Between Fasting Plasma Glucose Levels and Insulin Secretion During Intravenous Glucose Tolerance Tests. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 1976;42(2):222-229. DOI: 10.1210/jcem-42-2-222
9. Carlsson Å, Sundkvist G, Groop L, et al. Insulin and Glucagon Secretion in Patients with Slowly Progressing Autoimmune Diabetes (LADA) 1. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2000;85(1):76-80. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6228
10. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2020;11:248. DOI: 10.3389/fendo.2020.00248
11. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, et al. Altered Insulin Secretory Responses to Glucose in Diabetic and Nondiabetic Subjects With Mutations in the Diabetes Susceptibility Gene MODY3 on Chromosome 12. *Diabetes.* 1996;45(11):1503-1510. DOI: 10.2337/diab.45.11.1503
12. Velho G, Byrne MM, Clement K, et al. Clinical Phenotypes, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Kindreds With Maternally Inherited Diabetes and Deafness Due to Mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) Gene Mutation. *Diabetes.* 1996;45(4):478-487. DOI: 10.2337/diab.45.4.478
13. Prando R, Odetti P, Melga P, et al. Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects. Postprandial plasma C-peptide level is an indication of insulin dependency. *Diabetes Metab.* 1996;22(3):185-191.
14. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefebvre PJ. Assessment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test: methodological aspects and clinical applications. *Diabetes Metab.* 1996;22(6):397-406.
15. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes.* 2000;49(12):2094-2101. DOI: 10.2337/diabetes.49.12.2094
16. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A Prospective Analysis of the HOMA Model: The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1996;19(10):1138-1141. DOI: 10.2337/diacare.19.10.1138
17. Bonner-Weir S, Trent DF, Weir GC. Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose-induced insulin release. *J Clin Invest.* 1983;71(6):1544-1553. DOI: 10.1172/jci110910

18. Kendall DM, Sutherland DER, Najarian JS, et al. Effects of Hemipancreatectomy on Insulin Secretion and Glucose Tolerance in Healthy Humans. *New Engl J Medicine*. 1990;322(13):898-903. DOI: 10.1056/NEJM199003293221305
19. Robertson RP. Estimation of β -Cell Mass by Metabolic Tests: Necessary, but How Sufficient? *Diabetes*. 2007;56(10):2420-2424. DOI: 10.2337/db07-0742
20. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, et al. Comparison of Bolus and Infusion Protocols for Determining Acute Insulin Response to Intravenous Glucose in Normal Humans. *Diabetes Care*. 1993;16(6):911-915. DOI: 10.2337/diacare.16.6.911
21. Hollander PM, Asplin CM, Palmer JP. Glucose Modulation of Insulin and Glucagon Secretion in Nondiabetic and Diabetic Man. *Diabetes*. 1982;31(6):489-495. DOI: 10.2337/diab.31.6.489
22. Robertson RP, Bogachus LD, Oseid E, et al. Assessment of β -Cell Mass and α - and β -Cell Survival and Function by Arginine Stimulation in Human Autologous Islet Recipients. *Diabetes*. 2014;64(2):565-572. DOI: 10.2337/db14-0690
23. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Med*. 2013;30(7):803-817. DOI: 10.1111/dme.12159
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. DOI: 10.1007/BF00280883
25. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, et al. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia*. 1999;42(6):678-687. DOI: 10.1007/s001250051215
26. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Population-Based Incidence Rates and Risk Factors for Type 2 Diabetes in White Individuals: The Bruneck Study. *Diabetes*. 2004;53(7):1782-1789. DOI: 10.2337/diabetes.53.7.1782
27. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, et al. Impaired Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and Glucose Effectiveness Predict Future Development of Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes in Pre-Diabetic African Americans: Implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1439-1446. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1439
28. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3320-3325. DOI: 10.2337/diacare.26.12.3320
29. Altunbaş AA, Arslan M, Balcı MK, et al. Türkiye diyabet vakfı insülin direnci çalıştay sonuç raporu. In: Kaya A, ed. ; 2017.
30. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, et al. Evaluation of Simple Indices of Insulin Sensitivity and Insulin Secretion for Use in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol*. 2000;151(2):190-198. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010187
31. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol-endoc M*. 1979;237(3):E214. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
32. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in Surrogate Measures of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2010;95(11):4874-4876. DOI: 10.1210/jc.2010-2167

BÖLÜM 18

İNSÜLİN RESEPTÖRLERİ



*Mehmet Muhittin YALÇIN¹
Aydın Tuncer SEL²*

Giriş

İnsülinin etki mekanizmasının detayları, insülinin keşfinden sonraki 30 yıl boyunca net olarak anlaşılamamıştır. İlk kez 1950'lerde Rachmiel Levine insülinin hormonunun, hücre zarının glukoza geçirgenliğini artırarak glukoz düşürücü etkisini gösterdiğini belirtmiştir. 1971'de ise ilk kez Jesse Roth ve arkadaşları hücre membranına bağlı insülin reseptörü varlığını göstermiştir.

İnsülin reseptörü (IR) tirozinkinaz (TK) reseptör süper ailesinin üyesidir. TK reseptörleri genel olarak hücre membranını bir kez geçen tekli transmembran polipeptid zincir içerirler. Reseptörlerin intrasellüler kısmı ligand yokluğunda inaktif olan TK parçası içerir. Ekstrasellüler parçaya ligand bağlanınca bu reseptörler aktive olmuş dimerlere dönüşür. Bu aktivasyonun ligand tarafından direkt mi indüklediği yoksa önceden var olan monomer-dimer dengesini stabil hale getirerek mi gerçekleştirdiği tartışma konusudur.

TK reseptörü süper ailesinin insülin reseptörü alt ailesi bulunmaktadır. İnsülin reseptörü alt ailesi üyeleri ise insülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörü ve insülin reseptör ilişkili reseptör (IRRR)'dür. Bu

¹ Doç. Dr., Gazi Üniversitesi tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, yalcin.muhtin@gmail.com

² Uz. Dr., Adıyaman Eğitim ve araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, a_tuncersel@yahoo.com



İnsülin Reseptör Sinyalinin Negatif Regülasyonu ve Sinyal Sonlanması

İnsülin reseptör sayısı, ortamdaki insülin konsantrasyonu ile kontrol edilmektedir. Yüzeypdeki insülin reseptörü yoğunluğu ile ortamdaki insülin konsantrasyonu arasında ters ilişki bulunmaktadır. Buradaki en önemli kontrol mekanizması internalize olan reseptörlerin yıkımı düzeyinde gerçekleşmektedir. Ayrıca insülin sinyal iletimi kaskadının başlatıcısı olan insülin reseptörleri, insülin IR kompleksinin endositoz aracılığı ile internalizasyonunu da sağlar. Sonrasında insülin yıkılarak boş reseptörler tekrar hücre yüzeyine geri dönüşürülür.

İnsülin reseptör sinyal yolağındaki IRS proteinleri de tirozin protein fosfataz ile ve serin fosforilasyonu ile negatif olarak kontrol edilir. TNF-alfa reseptörü Jun-N-terminal kinaz (JNK) aracılığı ile IRS1'in serin fosforilasyonunu indükleyerek insülin direncini artırır.

Sinyal yolağıının devamındaki protein kinaz kaskad basamakları da fosfatazlar tarafından modüle edilir. Serin treonin fosfatazlar tarafından ERK/MAPK yolağı defosforile olurken, PI3K yolağı da PIP3 düzeyinde inaktivasyona neden olan çeşitli fosfolipid fosfatazlar tarafından regüle edilmektedir. Negatif feedback döngüleri sinyal ağıının ince ayarı için önemlidir.

Kaynaklar

1. Yoshiaki Kido, Jun Nakae, Domenico Accili, The Insulin Receptor and Its Cellular Targets, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 3, 1 March 2001, Pages 972–979, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7306>
2. De Meyts P. The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. [Updated 2016 Apr 27]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/>
3. Antonino Belfiore, Roberta Malaguarnera, Veronica Vella, Michael C Lawrence, Laura Sciacca, Francesco Frasca, Andrea Morrione, Riccardo Vigneri, Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View, *Endocrine Reviews*, Volume 38, Issue 5, 1 October 2017, Pages 379–431, <https://doi.org/10.1210/er.2017-00073>
4. Haeusler, R., McGraw, T. & Accili, D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, 31–44 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
5. Whittaker, J. Structure and function of the insulin receptor. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
6. Croll TI, Smith BJ, Margetts MB, Whittaker J, Weiss MA, Ward CW, Lawrence MC. Higher-Resolution Structure of the Human Insulin Receptor Ectodomain: Multi-Modal Inclusion of the Insert Domain. *Structure*. 2016 Mar 1;24(3):469-76. doi: 10.1016/j.str.2015.12.014. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26853939; PMCID: PMC4860004.



7. Gutmann T, Schäfer IB, Poojari C, Brankatschk B, Vattulainen I, Strauss M, Coskun Ü. Cryo-EM structure of the complete and ligand-saturated insulin receptor ectodomain. *J Cell Biol.* 2020 Jan 6;219(1):e201907210. doi: 10.1083/jcb.201907210. PMID: 31727777; PMCID: PMC7039211.
8. De Meyts P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays.* 2004 Dec;26(12):1351-62. doi: 10.1002/bies.20151. PMID: 15551269.
9. Hubbard SR, Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 2007 Apr;19(2):117-23. doi: 10.1016/j.ceb.2007.02.010. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17306972; PMCID: PMC2536775.
10. Cabail MZ, Li S, Lemmon E, Bowen ME, Hubbard SR, Miller WT. The insulin and IGF1 receptor kinase domains are functional dimers in the activated state. *Nat Commun.* 2015 Mar 11;6:6406. doi: 10.1038/ncomms7406. PMID: 25758790; PMCID: PMC4758444.
11. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Feb;7(2):85-96. doi: 10.1038/nrm1837. PMID: 16493415.

BÖLÜM 19

İNSÜLİN DİRENCİ



Asya Eylül AĞAOĞLU ÇELEBİ¹
Ahmet ÇORAKCI²

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, reseptör Tirozin Kinazı aktive ederek otofosforilasyonu başlatacak ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri post-reseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. İnsülin direnci (İD) ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanabilir. İnsülinin birden fazla biyolojik etkisi olmakla birlikte, insülin direnci terimi genellikle glukoz homeostazındaki bozukluklarla birlikte anılmaktadır. Bununla birlikte ID kısmi olup bazı durumlarda glukoz homeostazı dışında kalan etkiler korunmuş olabilmektedir. Genel olarak insülin direncini belirleyecek tipik bir insülin sensitivite eşiğinden söz etmek mümkün değildir. Ancak insülinle tedavi edilen diyabetli hastalarda glikemik kontrol ve ketozisin önlenmesi için gerekli olan insülin ihtiyacı günlük 100-200 üniteyi (1.5-2 Ü/kg) geçtiği zaman insülin direncinden söz edilebilir.

¹ Arş. Gör. Dr., Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi İç Hastalıkları AD., asyaaga@hotmail.com

² Prof. Dr., Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD., acorakci@gmail.com

Tablo 11. Pioglitazonun yan etkileri

Sıvı retansiyonu, ödem
Kalp yetmezliği
Hafif anemi (Dilüsyonel?)
Kilo artışı
Karaciğer toksisitesi (Troglitazone)
Osteoporoz
Avantajları
-Hipoglisemi genellikle görülmez
-Vasküler fonksiyonda iyileşme?

Pioglitazon ile birlikte insülin kullanan hastalarda sıvı retansiyonu meydana gelmektedir. Periferik ödem ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi veya presipite olması hastaların %2-5 kadarında gelişmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Mesane kanseri riskini artırdığı ileri sürülmektedir. Bu konuda kesin bir kanıt olmamakla birlikte hematürisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Yüksek doz insülin kullanan Tip 2 diyabet hastaları ile diğer İD i bulunan hastalarda (PKOS gibi) etkin olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Banerji M.A. & Chaiken, R.L. (2009). *Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. Principles of Diabetes Mellitus*, 531-555. doi:10.1007/978-0-387-09841-8_34
2. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. *Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest.* 2006;116(7):1793.
3. Semple RK, Savage DB, Cochran EK. *Genetic syndromes of severe insulin resistance. Endocr Rev.* 2011;32(4):498. Epub 2011 May 2.
4. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K. *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930.
5. Epstein FH, Moller DE, Flier JS. (1991). *Insulin Resistance -Mechanisms, Syndromes, and Implications. New England Journal of Medicine*, 325(13), 938-948. doi:10.1056/nejm199109263251307
6. Gunberger G, Alfonso B. (2010). *Syndromes of Extreme Insulin Resistance. Principles of Diabetes Mellitus*, 259-274. doi: 10.1007/987-0-387-09841-8_17

BÖLÜM 20

AÇLIK VE TOKLUKTA İNSÜLİN GLUKOZ İLİŞKİSİ



Afruz BABAYEVA¹
Fusun BALOŞ TÖRÜNER²

Giriş

Vücudumuzda glukozun normal düzeylerde tutulması hassas bir denge gerektirir. Bu denge, yiyeceklerin bağırsaklardan emilimi, hepatik glukoz üretimi (glukoneogenez), glukozun depo edilen formu olan glikojenin yıkımı (glikojenoliz), periferik dokuda glukoz alımı ve kullanımı arasındaki sıkı düzenlenmiş mekanizmalar ile sağlanmaktadır. Glukagon gibi hormonlar ve çeşitli metabolik sinyaller bu dengede büyük rol oynasalar da en önemli düzenleyici insülin-dir. Glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması açlık ve tokluk durumlarında farklı olmaktadır.

Bazal insülin sekresyonu açlık durumunda ekzojen uyarı olmaksızın insülin salgısını ifade eder. Herhangi bir 24 saatlik periyotta pankreas tarafından salgılanan toplam insülinin yaklaşık %50'si bazal koşullarda, geri kalanı yemeklere yanıt olarak salgılanmaktadır (1). Açlık durumundaki bir kişinin periferik kandaki bazal insülin konsantrasyonu yaklaşık 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (0.4 ng/mL) kadardır. Standart yemek sonrasında ise nadiren 100 $\mu\text{U}/\text{mL}$ üzerine çı-

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, dr.afruz87@gmail.com

² Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, fusunbalostoruner@yahoo.com

glukoza yüksek bir konsantrasyona yükseldiğinde ve insülin salgılanması da arttığına, bağırsaktan emilen glikozun üçte ikisi hızla karaciğerde glikojen olarak depolanır. İlerleyen saatlerde, hem kan glukoz konsantrasyonu hem de insülin salgılanması hızı azalırken, karaciğer glukozu tekrar kana geri bırakır. Bu şekilde karaciğer, kan glukoz konsantrasyonundaki görülebilecek dalgalanmaları yaklaşık üçte bir oranında azaltır ve kan glukoz tampon sistemi olarak işlev yapar. Sonuç olarak, açlık ve tokluk durumuna göre pankreastan farklı hızlarda salgılanan insülin, vücudun glukoz dengesinin sağlanmasında en önemli fonksiyonu gören hormondur.

Kaynaklar

1. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia* [Internet]. 1987 Jan [cited 2021 Apr 19];30(1):16–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3552817/>
2. David G. Gardner, Dolores Shoback, David S. Cooper PWL. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Tenth Edition (Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 5]. p. 596–682. Available from: <https://www.ebooks.com/en-us/book/95842262/greenspan-s-basic-and-clinical-endocrinology-tenth-edition/david-g-gardner/>
3. Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J. Prehepatic insulin production in man: Kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1980 [cited 2021 Apr 19];51(3):520–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6997329/>
4. Waldhäusl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, Korn A, Nowotny P. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. *Diabetologia* [Internet]. 1979 Oct [cited 2021 Apr 19];17(4):221–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/499682/>
5. Polonsky KS. The β -cell in diabetes: From molecular genetics to clinical research. In: *Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association Inc.; 1995 [cited 2021 Apr 19]. p. 705–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7789637/>
6. Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC. Cyclic Oscillations of Basal Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Human Beings. *N Engl J Med* [Internet]. 1979 Nov 8 [cited 2021 Apr 19];301(19):1023–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/386121/>
7. Matthews DR, Lang DA, Burnett MA, Turner RC. Control of pulsatile insulin secretion in man. *Diabetologia* [Internet]. 1983 Apr [cited 2021 Apr 19];24(4):231–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6345247/>
8. Bratusch-Marrain PR, Komjati M, Waldhausl WK. Efficacy of pulsatile versus continuous insulin administration on hepatic glucose production and glucose utilization in type I diabetic humans. *Diabetes* [Internet]. 1986 [cited 2021 Apr 19];35(8):922–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525288/>
9. Sturis J, Polonsky KS, Mosekilde E, Van Cauter E. Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 1991 [cited 2021 Apr 19];260(5 23-5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2035636/>
10. Aparicio NJ, Puchulu FE, Gagliardino JJ, Ruiz M, Llorens JM, Ruiz J, et al. Circadian variation of the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in respon-



- se to an oral glucose load in normal subjects. *Diabetes* [Internet]. 1974 [cited 2021 Apr 20];23(2):132–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4811508/>
11. Cauter E Van, Désir D, Decoster C, Féry F, Balasse EO. Nocturnal Decrease in Glucose Tolerance During Constant Glucose Infusion. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1989 [cited 2021 Apr 20];69(3):604–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2668321/>
 12. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science* (80-) [Internet]. 1991 [cited 2021 Apr 20];254(5031):573–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1948033/>
 13. Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, Schumann WC, Ekberg K, Kalhan SC. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest* [Internet]. 1996 Jul 15 [cited 2021 Apr 20];98(2):378–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8755648/>
 14. Tillil H, Shapiro ET, Miller MA, Karrison T, Frank BH, Galloway JA, et al. Dose-dependent effects of oral and intravenous glucose on insulin secretion and clearance in normal humans. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 1988 [cited 2021 Apr 24];254(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3279811/>
 15. Faber OK, Madsbad S, Kehlet H, Binder C. Pancreatic Beta Cell Secretion during Oral and Intravenous Glucose Administration. *Acta Med Scand* [Internet]. 1979 [cited 2021 Apr 24];205(624 S):61–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/371342/>
 16. Smith CP, Tarn AC, Thomas JM, Overkamp D, Corakci A, Savage MO, et al. Between and within subject variation of the first phase insulin response to intravenous glucose. *Diabetologia* [Internet]. 1988 Feb [cited 2021 Apr 24];31(2):123–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3282953/>
 17. Rayman G, Clark P, Schneider E, Hales CN. The first phase insulin response to intravenous glucose is highly reproducible. *Diabetologia* [Internet]. 1990 Oct [cited 2021 Apr 24];33(10):631–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2258002/>
 18. Williams Textbook of Endocrinology - 13th Edition. In 2016 [cited 2021 Mar 21]. p. 1582–608. Available from: <https://www.elsevier.com/books/williams-textbook-of-endocrinology/9780323297387>
 19. Grodsky GM. A New Phase Of Insulin Secretion: How Will It Contribute to Our Understanding of -Cell Function? *Diabetes* [Internet]. 1989 Jun 1 [cited 2021 Apr 24];38(6):673–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2656336/>
 20. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology [Internet]. Vol. 14, Philadelphia, Pa. : Saunders/Elsevier. 2011 [cited 2021 Apr 5]. 933–957 p. Available from: <https://www.worldcat.org/title/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology/oclc/434319356>
 21. Shapiro ET, Tillil H, Miller MA, Frank BH, Galloway JA, Rubenstein AH, et al. Insulin secretion and clearance. Comparison after oral and intravenous glucose. *Diabetes* [Internet]. 1987 [cited 2021 Mar 21];36(12):1365–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3315785/>
 22. Chambers AP, Sandoval DA, Seeley RJ. Integration of satiety signals by the central nervous system [Internet]. Vol. 23, *Current Biology*. Curr Biol; 2013 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660361/>

BÖLÜM 21

PARENTERAL DIŞI KULLANILAN İNSÜLİNLER



Seda H. OĞUZ¹
Uğur ÜNLÜTÜRK²

Giriş

İnsülin, tip 1 diyabetik bireylerin tamamında, tip 2 diyabetiklerin ise önemli bir kısmında endike olup plazma kan glukozu düzeylerini en etkili şekilde düşüren tedavi ajanıdır. Katabolik süreçteki (kilo kaybeden), %10 ve üzerinde HbA1c düzeyleri olan veya açlık plazma glukozu ölçümleri 300 mg/dL ve üzerinde seyreden tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde insüline öncelik verilmesi önerilmektedir [1]. Tip 2 diyabette, özellikle de hastalığın erken döneminde, hedef HbA1c düzeyine hızlıca ulaşmak amacıyla tedavinin erkenden yoğunlaştırılmasının (intensifikasyon) mikro ve makrovasküler komplikasyonları önleyebildiği iyi bilinmektedir [2, 3]. Ancak glisemik hedeflere ulaşamayan tip 2 diyabetik hastalarda insülin tedavisine geçişte yedi yıla varan gecikmeler yaşanmaktadır [4]. Bu gecikmenin nedenleri arasında hasta ve hekimlerdeki hipoglisemi korkusu, kilo artışından çekinilmesi ve tedaviye uyum zorluğu gibi faktörlerin yanında ‘psikolojik insülin direnci’ olarak da nitelendirilen, enjeksiyon ve damgalanma korkusunu içeren çekinceler yer almaktadır [5, 6].

¹ Öğr. Gör. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, shoguz@gmail.com

² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara, ugurunluturk@gmail.com

Kaynaklar

1. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S24. Epub 2020/12/11.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. Epub 2008/09/12.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22.
4. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-7. Epub 2013/07/24.
5. Petrak F, Herpertz S, Stridde E, et al. Psychological insulin resistance in type 2 diabetes patients regarding oral antidiabetes treatment, subcutaneous insulin injections, or inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(8):703-11. Epub 2013/07/13.
6. Nam S, Chesla C, Stotts NA, et al. Factors associated with psychological insulin resistance in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1747-9. Epub 2010/05/04.
7. Saffran M, Kumar GS, Savariar C, et al. A new approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs. *Science*. 1986;233(4768):1081-4. Epub 1986/09/05.
8. Edwards DA, Hanes J, Caponetti G, et al. Large porous particles for pulmonary drug delivery. *Science*. 1997;276(5320):1868-71. Epub 1997/06/20.
9. Laube BL, Benedict GW, Dobs AS. Time to peak insulin level, relative bioavailability, and effect of site of deposition of nebulized insulin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Aerosol Med*. 1998;11(3):153-73. Epub 1999/03/03.
10. Laube BL, Benedict GW, Dobs AS. The lung as an alternative route of delivery for insulin in controlling postprandial glucose levels in patients with diabetes. *Chest*. 1998;114(6):1734-9. Epub 1999/01/01.
11. Katsnelson A. First inhalable insulin approved. *Nat Biotechnol*. 2006;24(4):369-70. Epub 2006/04/08.
12. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet*. 2001;357(9253):331-5. Epub 2001/02/24.
13. Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, et al. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2277-82. Epub 2003/10/29.
14. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1630-5. Epub 2005/06/29.
15. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2006;145(9):665-75. Epub 2006/11/08.
16. Mathieu C, Gale EA. Inhaled insulin: gone with the wind? *Diabetologia*. 2008;51(1):1-5. Epub 2007/11/21.
17. Kling J. Sanofi to propel inhalable insulin Afrezza into market. *Nat Biotechnol*. 2014;32(9):851-2. Epub 2014/09/10.
18. Angelo R, Rousseau K, Grant M, et al. Technosphere insulin: defining the role of Technosphere particles at the cellular level. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):545-54. Epub 2010/02/11.
19. FDA U. Afrezza (insulin human) Inhalation Powder. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/022472Orig1s000TOC.cfm 2015 [10.03.2021].



20. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, et al. Inhaled Technosphere Insulin Compared With Injected Prandial Insulin in Type 1 Diabetes: A Randomized 24-Week Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2266-73. Epub 2015/07/17.
21. Rosenstock J, Franco D, Korpachev V, et al. Inhaled Technosphere Insulin Versus Inhaled Technosphere Placebo in Insulin-Naive Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Antidiabetes Agents. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2274-81. Epub 2015/08/09.
22. Hoogwerf BJ, Pantalone KM, Basina M, et al. Results of a 24-Week Trial of Technosphere Insulin Versus Insulin Aspart in Type 2 Diabetes. *Endocr Pract*. 2021;27(1):38-43. Epub 2021/01/21.
23. Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):886-94. Epub 2015/09/06.
24. Raskin P, Heller S, Honka M, et al. Pulmonary function over 2 years in diabetic patients treated with prandial inhaled Technosphere Insulin or usual antidiabetes treatment: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(2):163-73. Epub 2011/09/29.
25. McGill JB, Peters A, Buse JB, et al. Comprehensive Pulmonary Safety Review of Inhaled Technosphere(R) Insulin in Patients with Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):973-83. Epub 2020/07/29.
26. Greene SF, Nikula KJ, Poulin D, et al. Long-Term Nonclinical Pulmonary Safety Assessment of Afrezza, a Novel Insulin Inhalation Powder. *Toxicol Pathol*. 2021;49(2):334-48. Epub 2020/10/13.
27. Moses RG, Bartley P, Lunt H, et al. Safety and efficacy of inhaled insulin (AERx iDMS) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: 1-year data from a randomized, parallel group trial. *Diabet Med*. 2009;26(3):260-7. Epub 2009/03/26.
28. Hermansen K, Ronnema T, Petersen AH, et al. Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):162-7. Epub 2003/12/25.
29. Eaton RP, Allen RC, Schade DS. Hepatic removal of insulin in normal man: dose response to endogenous insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(6):1294-300. Epub 1983/06/01.
30. Arbit E, Kidron M. Oral insulin: the rationale for this approach and current developments. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):562-7. Epub 2010/02/11.
31. Chen MC, Sonaje K, Chen KJ, et al. A review of the prospects for polymeric nanoparticle platforms in oral insulin delivery. *Biomaterials*. 2011;32(36):9826-38. Epub 2011/09/20.
32. Snoeck V, Goddeeris B, Cox E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes Infect*. 2005;7(7-8):997-1004. Epub 2005/06/01.
33. Carino GP, Mathiowitz E. Oral insulin delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999;35(2-3):249-57. Epub 2000/06/06.
34. Woodley JF. Enzymatic barriers for GI peptide and protein delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 1994;11(2-3):61-95. Epub 1994/01/01.
35. Chen J, Hu L, Yang G, et al. Current Therapeutic Strategy in the Nasal Delivery of Insulin: Recent Advances and Future Directions. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(5):400-15. Epub 2018/06/21.
36. Gedawy A, Martinez J, Al-Salami H, et al. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *J Pharm Pharmacol*. 2018;70(2):197-213. Epub 2017/12/02.
37. Eldor R, Kidron M, Arbit E. Open-label study to assess the safety and pharmacodynamics of five oral insulin formulations in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3):219-23. Epub 2010/02/16.
38. Mesiha MS, Ponnappa S, Plakogiannis F. Oral absorption of insulin encapsulated in artificial chyles of bile salts, palmitic acid and alpha-tocopherol dispersions. *Int J Pharm*. 2002;249(1-2):1-5. Epub 2002/11/16.

39. McCartney F, Gleeson JP, Brayden DJ. Safety concerns over the use of intestinal permeation enhancers: A mini-review. *Tissue Barriers*. 2016;4(2):e1176822. Epub 2016/07/01.
40. Fasano A, Uzzau S. Modulation of intestinal tight junctions by Zonula occludens toxin permits enteral administration of insulin and other macromolecules in an animal model. *J Clin Invest*. 1997;99(6):1158-64. Epub 1997/03/15.
41. Goldberg M, Gomez-Orellana I. Challenges for the oral delivery of macromolecules. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(4):289-95. Epub 2003/04/02.
42. Malkov D, Wang HZ, Dinh S, et al. Pathway of oral absorption of heparin with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino] caprylate. *Pharm Res*. 2002;19(8):1180-4. Epub 2002/09/21.
43. Wu SJ, Robinson JR. Transcellular and lipophilic complex-enhanced intestinal absorption of human growth hormone. *Pharm Res*. 1999;16(8):1266-72. Epub 1999/09/01.
44. Malkov D, Angelo R, Wang HZ, et al. Oral delivery of insulin with the eligen technology: mechanistic studies. *Curr Drug Deliv*. 2005;2(2):191-7. Epub 2005/11/25.
45. Hoffman A, Qadri B. Eligen insulin--a system for the oral delivery of insulin for diabetes. *IDrugs*. 2008;11(6):433-41. Epub 2008/05/30.
46. Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, et al. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM2) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):421-6. Epub 2003/01/28.
47. Clement S, Still JG, Kosutic G, et al. Oral insulin product hexyl-insulin monoconjugate 2 (HIM2) in type 1 diabetes mellitus: the glucose stabilization effects of HIM2. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(4):459-66. Epub 2002/10/25.
48. Liu L, Zhang Y, Yu S, et al. pH- and Amylase-Responsive Carboxymethyl Starch/Poly(2-isobutyl-acrylic acid) Hybrid Microgels as Effective Enteric Carriers for Oral Insulin Delivery. *Biomacromolecules*. 2018;19(6):2123-36. Epub 2018/04/18.
49. Jain D, Panda AK, Majumdar DK. Eudragit S100 entrapped insulin microspheres for oral delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2005;6(1):E100-7. Epub 2005/12/16.
50. Seyam S, Nordin NA, Alfatama M. Recent Progress of Chitosan and Chitosan Derivatives-Based Nanoparticles: Pharmaceutical Perspectives of Oral Insulin Delivery. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(10). Epub 2020/10/18.
51. Jung T, Kamm W, Breitenbach A, et al. Biodegradable nanoparticles for oral delivery of peptides: is there a role for polymers to affect mucosal uptake? *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;50(1):147-60. Epub 2000/06/07.
52. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *J Control Release*. 2017;264:247-75. Epub 2017/09/10.
53. Damge C, Maincent P, Ubrich N. Oral delivery of insulin associated to polymeric nanoparticles in diabetic rats. *J Control Release*. 2007;117(2):163-70. Epub 2006/12/05.
54. Damge C, Vranckx H, Balschmidt P, et al. Poly(alkyl cyanoacrylate) nanospheres for oral administration of insulin. *J Pharm Sci*. 1997;86(12):1403-9. Epub 1998/01/10.
55. Thwala LN, Delgado DP, Leone K, et al. Protamine nanocapsules as carriers for oral peptide delivery. *J Control Release*. 2018;291:157-68. Epub 2018/10/22.
56. Sarkar S, Das D, Dutta P, et al. Chitosan: A promising therapeutic agent and effective drug delivery system in managing diabetes mellitus. *Carbohydr Polym*. 2020;247:116594. Epub 2020/08/25.
57. Sarode S, Upadhyay P, Khosa MA, et al. Overview of wastewater treatment methods with special focus on biopolymer chitin-chitosan. *Int J Biol Macromol*. 2019;121:1086-100. Epub 2018/10/22.
58. Kotze AF, Luessen HL, de Boer AG, et al. Chitosan for enhanced intestinal permeability: prospects for derivatives soluble in neutral and basic environments. *Eur J Pharm Sci*. 1999;7(2):145-51. Epub 1998/12/10.
59. Thanou M, Verhoef JC, Junginger HE. Chitosan and its derivatives as intestinal absorption enhancers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;50 Suppl 1:S91-101. Epub 2001/09/29.



60. Mukhopadhyay P, Chakraborty S, Bhattacharya S, et al. pH-sensitive chitosan/alginate core-shell nanoparticles for efficient and safe oral insulin delivery. *Int J Biol Macromol.* 2015;72:640-8. Epub 2014/09/23.
61. Maity S, Mukhopadhyay P, Kundu PP, et al. Alginate coated chitosan core-shell nanoparticles for efficient oral delivery of naringenin in diabetic animals-An in vitro and in vivo approach. *Carbohydr Polym.* 2017;170:124-32. Epub 2017/05/20.
62. Chen T, Li S, Zhu W, et al. Self-assembly pH-sensitive chitosan/alginate coated polyelectrolyte complexes for oral delivery of insulin. *J Microencapsul.* 2019;36(1):96-107. Epub 2019/04/09.
63. Jafary Omid N, Bahari Javan N, Dehpour AR, et al. In-vitro and in-vivo cytotoxicity and efficacy evaluation of novel glycyl-glycine and alanyl-alanine conjugates of chitosan and trimethyl chitosan nano-particles as carriers for oral insulin delivery. *Int J Pharm.* 2018;535(1-2):293-307. Epub 2017/11/16.
64. Liu M, Zhang J, Zhu X, et al. Efficient mucus permeation and tight junction opening by dissociable "mucus-inert" agent coated trimethyl chitosan nanoparticles for oral insulin delivery. *J Control Release.* 2016;222:67-77. Epub 2015/12/22.
65. Song M, Wang H, Chen K, et al. Oral insulin delivery by carboxymethyl-beta-cyclodextrin-grafted chitosan nanoparticles for improving diabetic treatment. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(sup3):S774-S82. Epub 2018/10/04.
66. Sheng J, He H, Han L, et al. Enhancing insulin oral absorption by using mucoadhesive nanoparticles loaded with LMWP-linked insulin conjugates. *J Control Release.* 2016;233:181-90. Epub 2016/05/15.
67. Muntoni E, Marini E, Ahmadi N, et al. Lipid nanoparticles as vehicles for oral delivery of insulin and insulin analogs: preliminary ex vivo and in vivo studies. *Acta Diabetol.* 2019;56(12):1283-92. Epub 2019/08/14.
68. Sgorla D, Lechanteur A, Almeida A, et al. Development and characterization of lipid-polymeric nanoparticles for oral insulin delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(3):213-22. Epub 2017/12/20.
69. Wang T, Shen L, Zhang Y, et al. "Oil-soluble" reversed lipid nanoparticles for oral insulin delivery. *J Nanobiotechnology.* 2020;18(1):98. Epub 2020/07/19.
70. Liu H, Tang R, Pan WS, et al. Potential utility of various protease inhibitors for improving the intestinal absorption of insulin in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2003;55(11):1523-9. Epub 2004/01/10.
71. Bernkop-Schnurch A. The use of inhibitory agents to overcome the enzymatic barrier to perorally administered therapeutic peptides and proteins. *J Control Release.* 1998;52(1-2):1-16. Epub 1998/08/01.
72. Krauland AH, Guggi D, Bernkop-Schnurch A. Oral insulin delivery: the potential of thiolated chitosan-insulin tablets on non-diabetic rats. *J Control Release.* 2004;95(3):547-55. Epub 2004/03/17.
73. Lee JH, Sahu A, Choi WI, et al. ZOT-derived peptide and chitosan functionalized nanocarrier for oral delivery of protein drug. *Biomaterials.* 2016;103:160-9. Epub 2016/07/06.
74. Niu Z, Tedesco E, Benetti F, et al. Rational design of polyarginine nanocapsules intended to help peptides overcoming intestinal barriers. *J Control Release.* 2017;263:4-17. Epub 2017/02/27.
75. Heinemann L, Jacques Y. Oral insulin and buccal insulin: a critical reappraisal. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(3):568-84. Epub 2010/02/11.
76. Luzio SD, Dunseath G, Lockett A, et al. The glucose lowering effect of an oral insulin (Cap-sulin) during an isoglycaemic clamp study in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(1):82-7. Epub 2009/10/01.
77. Kapitza C, Zijlstra E, Heinemann L, et al. Oral insulin: a comparison with subcutaneous regular human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1288-90. Epub 2010/02/27.



78. Hubalek F, Refsgaard HFF, Gram-Nielsen S, et al. Molecular engineering of safe and efficacious oral basal insulin. *Nat Commun.* 2020;11(1):3746. Epub 2020/07/29.
79. Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, et al. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):179-88. Epub 2019/01/27.
80. Suman JD. Current understanding of nasal morphology and physiology as a drug delivery target. *Drug Deliv Transl Res.* 2013;3(1):4-15. Epub 2013/02/01.
81. Fernandez-Urrusuno R, Calvo P, Remunan-Lopez C, et al. Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles. *Pharm Res.* 1999;16(10):1576-81. Epub 1999/12/20.
82. Krauland AH, Leitner VM, Grabovac V, et al. In vivo evaluation of a nasal insulin delivery system based on thiolated chitosan. *J Pharm Sci.* 2006;95(11):2463-72. Epub 2006/08/04.
83. Jintapattanakit A, Peungvicha P, Sailasuta A, et al. Nasal absorption and local tissue reaction of insulin nanocomplexes of trimethyl chitosan derivatives in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62(5):583-91. Epub 2010/07/09.
84. Varshosaz J, Sadrai H, Heidari A. Nasal delivery of insulin using bioadhesive chitosan gels. *Drug Deliv.* 2006;13(1):31-8. Epub 2006/01/13.
85. Dyer AM, Hinchcliffe M, Watts P, et al. Nasal delivery of insulin using novel chitosan based formulations: a comparative study in two animal models between simple chitosan formulations and chitosan nanoparticles. *Pharm Res.* 2002;19(7):998-1008. Epub 2002/08/16.
86. Schmid V, Kullmann S, Gfrorer W, et al. Safety of intranasal human insulin: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1563-77. Epub 2018/03/07.
87. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):758-66. Epub 2020/07/31.
88. Agrawal M, Saraf S, Saraf S, et al. Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *J Control Release.* 2018;281:139-77. Epub 2018/05/18.
89. Picone P, Sabatino MA, Ditta LA, et al. Nose-to-brain delivery of insulin enhanced by a nanogel carrier. *J Control Release.* 2018;270:23-36. Epub 2017/12/03.
90. Morales JO, Brayden DJ. Buccal delivery of small molecules and biologics: of mucoadhesive polymers, films, and nanoparticles. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;36:22-8. Epub 2017/08/12.
91. Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, et al. Beneficial effects of addition of oral spray insulin (Oralin) on insulin secretion and metabolic control in subjects with type 2 diabetes mellitus suboptimally controlled on oral hypoglycemic agents. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6(1):1-8. Epub 2004/03/06.
92. Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, et al. Oral spray insulin in treatment of type 2 diabetes: a comparison of efficacy of the oral spray insulin (Oralin) with subcutaneous (SC) insulin injection, a proof of concept study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(6):472-8. Epub 2004/09/24.
93. Mahdizadeh Barzoki Z, Emam-Djomeh Z, Mortazavian E, et al. Formulation, in vitro evaluation and kinetic analysis of chitosan-gelatin bilayer muco-adhesive buccal patches of insulin nanoparticles. *J Microencapsul.* 2016;33(7):613-24. Epub 2016/09/09.
94. Al-Nemrawi NK, Alsharif SSM, Alzoubi KH, et al. Preparation and characterization of insulin chitosan-nanoparticles loaded in buccal films. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(8):967-74. Epub 2019/05/17.
95. Xu Y, Zhang X, Wang N, et al. Cell-penetrating peptide enhanced insulin buccal absorption. *Int J Pharm.* 2020;584:119469. Epub 2020/05/30.
96. Zhang Y, Yu J, Kahkoska AR, et al. Advances in transdermal insulin delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;139:51-70. Epub 2018/12/12.



97. Baxter J, Mitragotri S. Needle-free liquid jet injections: mechanisms and applications. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(5):565-74. Epub 2006/10/27.
98. Malone JI, Lowitt S, Grove NP, et al. Comparison of insulin levels after injection by jet stream and disposable insulin syringe. *Diabetes Care*. 1986;9(6):637-40. Epub 1986/11/01.
99. Guo L, Xiao X, Sun X, et al. Comparison of jet injector and insulin pen in controlling plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5482. Epub 2017/01/11.
100. Romgens AM, Rem-Bronneberg D, Kassies R, et al. Penetration and delivery characteristics of repetitive microjet injection into the skin. *J Control Release*. 2016;234:98-103. Epub 2016/05/15.

BÖLÜM 22

İNSÜLİNLERİN CİLT ALTI UYGULAMASI VE SONRASI



Banu AKTAŞ YILMAZ¹

Tip 2 diyabetes mellitusun (DM) artan prevalansı ve hastalarımızın sağ kalım sürelerinin uzaması sonucunda, insülin kullanım gerekliliği bu hasta grubunda da artmıştır. İnsülin ilk defa 1922 yılında tedavi amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Geçen 100 yıllık sürede gelişen teknolojinin de yardımı ile de çok çeşitli özelliklere sahip insülinler kullanıma girmiştir. 1940'lı yıllarda daha yavaş etkili insülinler olarak sınıflandırılan nötral protamin Hagedorn kullanılmaya başlanmıştır. 1970'li yıllarda rekombinant teknolojinin kullanılmaya başlanması ile, daha fazla miktarda insüline erişim imkanına sahip olunmuştur. Rekombinant teknoloji ile elde edilen insülinler, hayvanlardan elde edilen insülinlerle karıştırılmaması amacı ile, insan insülinleri olarak adlandırılmıştır. 1990'lı yıllarda hızlı etkili insülin analogları, 2000'li yılların başında ise uzun etkili insülin analogları kullanıma girmiştir (1).

Her yeni teknoloji ile elde insülinler, daha önceki insülin preparatlarına göre farklı avantajlar sunmuştur. Kısa etkili insülin analogları post prandiyal glukoz dalgalanmaları, hipoglisemileri azaltmak hususlarında; uzun etkili insülin analogları ise hipoglisemileri azaltmak, daha esnek saatlerde kullanım kolaylığı sağlamak, daha stabil kan şekere düzeyi sağlamak konularında avantaj sağlamışlardır.

¹ Doç. Dr., Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, baktasyilmaz@yahoo.com

veren insülin uygulama sistemlerinin gelişmesi mümkün gibi durmaktadır. Daha yoğun tedavi uygulayabilir hale gelmemiz, bizim ve hastalarımız açısından metabolik kontrol açısından önemli değişikliklere yol açmıştır. Artık sadece hedef glukozile hemogloblin değerini sağlamak yetmemektedir. Kan şekeri dalgalanmaları, hipoglisemi halen sorun teşkil etmektedir.

Akıllı sistemlerin devreye girmesi, hastaların insülin uygulama konusunda yardım alabilmelerini muhakkak sağlayacaktır. Gelişen teknoloji, 100 yıl önce insanın aklının ucundan bile geçmeyecek siber saldırı, hastaların bilgilerinin farklı platformlarda kullanılabilmesi gibi tehlikeleri getirmektedir. Bu hususların çözümü için etik ve hukuksal düzenlemelere de ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(1):31-44.
2. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med.* 2011;123(4):17-26.
3. Lomberk G, Urrutia R. Primers on molecular pathways--the insulin pathway. *Pancreatology.* 2009;9(3):203-5.
4. Ferrannini E. Physiology of glucose homeostasis and insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):25-39.
5. Herring R, Jones RH, Russell-Jones DL. Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):1-8.
6. Bergman RN. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia.* 2000;43(7):946-52.
7. Posner BI. Insulin Signalling: The Inside Story. *Can J Diabetes.* 2017;41(1):108-13.
8. Pettus J, Santos Cavaioia T, Tamborlane WV, Edelman S. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):478-96.
9. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes.* 2000;49(6):999-1005.
10. Bahr M, Kolter T, Seipke G, Eckel J. Growth promoting and metabolic activity of the human insulin analogue [GlyA21,ArgB31,ArgB32]insulin (HOE 901) in muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 1997;320(2-3):259-65.
11. Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(9):873-6.
12. Sommerfeld MR, Muller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS One.* 2010;5(3):e9540.
13. Smeeton F, Shojaee Moradie F, Jones RH, Westergaard L, Haahr H, Umpleby AM, et al. Differential effects of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2317-23.
14. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(8):638-52.



15. Zhou W, Tao J, Zhou X, Chen H. Insulin Degludec, a Novel Ultra-Long-Acting Basal Insulin versus Insulin Glargine for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2019;10(3):835-52.
16. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379(9825):1498-507.
17. Woo VC. New Insulins and New Aspects in Insulin Delivery. *Can J Diabetes.* 2015;39(4):335-43.
18. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hoogwerf BJ, Chang AM, Jacober SJ, et al. Different effects of basal insulin peglispro and insulin glargine on liver enzymes and liver fat content in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18 Suppl 2:50-8.
19. Garg S, Dreyer M, Jinnouchi H, Mou J, Qu Y, Hartman ML, et al. A randomized clinical trial comparing basal insulin peglispro and insulin glargine, in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 1 diabetes: IMAGINE 1. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18 Suppl 2:25-33.
20. Wronkowitz N, Hartmann T, Gorgens SW, Dietze-Schroeder D, Indrakusuma I, Choi IY, et al. (LAPS) Insulin115: A novel ultra-long-acting basal insulin with a unique action profile. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(12):1722-31.
21. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes Care.* 2015;38(4):637-43.
22. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(7):385-99.
23. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):780-8.
24. Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(8):435-43.
25. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, Porcellati F, Sert-Langeron C, Charbonnel B, et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):251-7.
26. Muchmore DB, Vaughn DE. Review of the mechanism of action and clinical efficacy of recombinant human hyaluronidase coadministration with current prandial insulin formulations. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):419-28.
27. Steiner S, Hompesch M, Pohl R, Simms P, Flacke F, Mohr T, et al. A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. *Diabetologia.* 2008;51(9):1602-6.
28. Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(7):682-8.
29. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(1):25-33.
30. Andersen G, Meiffren G, Lamers D, DeVries JH, Ranson A, Seroussi C, et al. Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2627-32.
31. Cernea S, Raz I. Insulin Therapy: Future Perspectives. *Am J Ther.* 2020;27(1):e121-e32.



32. Chan YP, Meyrueix R, Kravtsoff R, Nicolas F, Lundstrom K. Review on Medusa: a polymer-based sustained release technology for protein and peptide drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007;4(4):441-51.
33. Chan J, Cheng-Lai A. Inhaled Insulin: A Clinical and Historical Review. *Cardiol Rev.* 2017;25(3):140-6.
34. Pettis RJ, Ginsberg B, Hirsch L, Sutter D, Keith S, McVey E, et al. Intradermal microneedle delivery of insulin lispro achieves faster insulin absorption and insulin action than subcutaneous injection. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(4):435-42.
35. Jin X, Zhu DD, Chen BZ, Ashfaq M, Guo XD. Insulin delivery systems combined with microneedle technology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;127:119-37.
36. Ginsberg BH. Patch Pumps for Insulin. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(1):27-33.
37. Arbit E, Kidron M. Oral insulin: the rationale for this approach and current developments. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(3):562-7.
38. Iyer H, Khedkar A, Verma M. Oral insulin - a review of current status. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(3):179-85.

BÖLÜM 23

YENİ İNSÜLİN FORMULASYONLARI



Utkucan GÜRSOY¹
Çiğdem ÖZKAN²

İnsulinin keşfinden sonra diyabet tedavisinde hayat kurtarıcı temel tedavi seçeneklerinden biri insülin olmuştur. Tip 1 diyabet (T1D) tedavisinde, gerekli hastalarda tip 2 diyabette (T2D) ve diğer diyabet tiplerinde glisemik kontrolün sağlanmasında, komplikasyonların önlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Tüm olumlu etkileri yanı sıra hekimler ve hastalar arasında diyabet tedavisinde en çekinilen yan etkilerden birisi olan hipoglisemi riskini artırması, kilo artışı ve subkutan yolla enjeksiyon şeklinde uygulanıyor olması daha fizyolojik, kullanımı daha kolay ve konforlu olabilecek insulin formülasyonu arayışını beraberinde getirmiştir. Bu bölümde günümüzdeki yeni insulin formülasyonlarından bahsedilecektir.

Ultra Uzun Etkili Bazal İnsülinler

Yeni bazal insulin formülasyonları ile daha uzun etki süreli-pik göstermeyen, hipoglisemi riski daha düşük, daha stabil ve daha güvenli kullanım sağlayan insülinler hedeflenmektedir (1).

¹ Arş. Gör., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, gursoy.utkucan@gmail.com

² Doç. Dr., SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, cozkan34@hotmail.com

ani glukoz yükseklik ve düşüklüklerinin önüne geçilerek glisemik dalgalanmanın azaltılması, hedefte geçirilen zamanın (TIR) artırılması hedeflenmektedir (23). Akıllı insulin sistemleri mekanik veya moleküler olabilir. Bu bölümde moleküler akıllı insulin formülasyonlarından bahsedilecektir.

Polimer Bazlı Glukoz Duyarlı Sistemler

Polimer bazlı glukoz duyarlı sistemlerde subkutan enjeksiyona uygun asıl depo-glukoz düzeyleri ile ilişkili olarak insulin salınımı sağlar. Bu geri bildirim glukoz bağlayıcı proteinler, glukoz oksidaz enzimi ve boronat temelli kimyasal formüller ile sağlanabilmektedir. Bu moleküller insuline bağlanabilir veya polimer bir matris içerisinde glukoz düzeyine göre insulin salınımı gerçekleştirebilir (23). Moleküler akıllı insülinlere ait çalışmalar devam etmekle birlikte günümüzde henüz kullanım için onay almış bir moleküler akıllı insulin bulunmamaktadır (13).

Oral İnsülinler

Non-invaziv bir yol olmasının sağladığı kullanım kolaylığı ve subkutanöz insülinlerde görülen portal dolaşımın bypass edilmesi söz konusu olmadığı için araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Ancak insülinin yüksek molekül ağırlığı, gastrointestinal litik enzimlere maruz kalınması, mukozal bariyerden geçişte zorluk gibi biyoyararlanımı düşüren dezavantajlar bulunmaktadır. Bu engellerin aşılmasında enzim inhibitörleri, emilim güçlendiriciler, reseptör-aracılı emilimin sağlanması için kimyasal modifikasyonlar üzerinde çalışılmaya devam edilmektedir (24).

Kaynaklar

1. Cheng R, Taleb N, Stainforth-Dubois M, et al. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;1;320(5):E886-E890. doi: 10.1152/ajpendo.00608.2020.
2. Novo Nordisk Inc. Tresiba(insulin degludec injection)[prescribing information](Online) <https://www.novo-pi.com/tresiba.pdf>. Revised Nov 2019 [2020 Nov 1].
3. Wilson LM, Castle JR. Recent Advances in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2020 ;22(12):929-936. doi: 10.1089/dia.2020.0065.
4. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(4):858-64. doi: 10.2337/dc12-1668.
5. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex



- T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 ;98(3):1154-62. doi: 10.1210/jc.2012-3249.
6. Sanofi Toujeo (prescribing information) (Online) <https://products.sanofi.us/toujeo/toujeo.pdf>
 7. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. *Diabetes Care.* 2015;38(4):637-43.
 8. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016 ;18:252-7. doi: 10.1089/dia.2015.0290.
 9. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care.* 2017 ;40(4):554-560. doi: 10.2337/dc16-0684.
 10. Blonde L, Bailey T, Sullivan SD, et al. Insulin glargine 300 units/mL for the treatment of individuals with type 2 diabetes in the real world: A review of the DELIVER programme. *Diabetes Obes Metab.* 2021 ;23(8):1713-1721. doi: 10.1111/dom.14405.
 11. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):427-437. doi: 10.1111/dom.13088.
 12. Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med.* 2013 ;126(9 Suppl 1):S38-48. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.012.
 13. Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 ;175:108820. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108820.
 14. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem.* 2021 8;64(13):8942-8950. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00257.
 15. Nishimura E, Kjeldsen T, Hubalek F, et al. 236-OR: Molecular and Biological Properties of Insulin Icodec, a New Insulin Analog Designed to Give a Long Half-Life Suitable for Once-Weekly Dosing. *Diabetes* 2020;69:236-OR
 16. Hövelmann U, Brøndsted L, Kristensen NR, et al. Insulin icodec: an insulin analog suited for once-weekly dosing in type 2 diabetes. *Diabetes* 2020; 69(Suppl. 1). 237-OR.
 17. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med.* 2020;26;383(22):2107-2116. doi: 10.1056/NEJMoa2022474.
 18. Heise T, Chien J, Beals J, et al. Basal Insulin Fc (BIF), A Novel Insulin Suited For Once Weekly Dosing For The Treatment of Patients With Diabetes Mellitus. *Journal of the Endocrine Society* 2021;5:A329-A.
 19. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(7):682-8. doi: 10.1111/dom.12468.
 20. Leohr J, Dellva MA, Coutant DE, et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog[®] (Lispro) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Phase I Randomised, Crossover Study. *Clin Pharmacokinet.* 2020 ;59(12):1601-1610. doi: 10.1007/s40262-020-00901-2.
 21. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda).* 2019 May 1;34(3):198-215. doi: 10.1152/physiol.00048.2018. PMID: 30968756; PMCID: PMC6734066.
 22. Jacober SJ, Prince MJ, Beals JM, et al. Basal insulin peglispro: Overview of a novel long-acting insulin with reduced peripheral effect resulting in a hepato-preferential action. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18 Suppl 2:3-16.



23. Jarosinski MA, Dhayalan B, Rege N, et al. 'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia*. 2021;64(5):1016-1029. doi: 10.1007/s00125-021-05422-6.
24. Chellappan DK, Yenese Y, Wei CC, et al. Oral Insulin: Current Status, Challenges, and Future Perspectives. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2017; 36(4):283-291. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2017020182.

BÖLÜM 24

İNSÜLİN HORMONU VE KAS DOKUSU



Berna EVRANOS ÖĞMEN¹
Reyhan ERSOY²

Kas dokusu enerji için günün çoğunda yağ asitlerine bağlıyken glukozla bağlı değildir. Yağ asitlerine olan bu bağımlılığın temel nedeni, dinlenme halindeki kas zarının glukozla çok az geçirgen olmasıdır. Ek olarak öğünler arasındaki dönemde salınan insülin miktarı da kas hücrelerine önemli miktarda glukoz girişini sağlamak için çok azdır. Bununla birlikte, iki durumda kaslar büyük miktarlarda glukoz kullanır. Bunlardan biri orta veya ağır egzersiz sırasında. Bu glukoz kullanımı büyük miktarlarda insülin gerektirmez çünkü kas kasılması, glukoz taşıyıcı 4'ün (GLUT4) hücre içi depolardan membrana doğru yer değiştirmesini (translokasyonunu) artırır ve böylece glukozun hücre içine difüzyonu kolaylaştırır. Kasta büyük miktarda glukoz kullanımına izin veren ikinci durum, yemekten sonraki birkaç saat içinde gelişir. Bu dönemde kan şekeri konsantrasyonu yüksektir ve pankreas fazla miktarda insülin salgılar. Ekstra insülin, glukozun hızlı bir şekilde kas hücrelerine taşınmasına neden olur ve bu dönemde öncelikli olarak glukoz kullanımı yağ asiti kullanımına tercih edilir (1).

1950'lerde insülinin glukozun kas hücresine taşınmasını kolaylaştırdığı anlaşıldığında, açıkçası insülinin in vivo kan şekerini düzenlemesinin ana yo-

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, evranosberna@gmail.com

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, reyhanersoy@yahoo.com.tr



Kaynaklar

1. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology. (14th edition. ed.) Philadelphia, PA; Elsevier; 2021.
2. Dimitriadis G, Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Boutati E, Panagiotakos DB, Economopoulos T, Raptis SA. Impaired postprandial blood flow in adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:3128-3130.
3. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4930-4937.
4. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93 Suppl 1:S52-59.
5. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 1981;30:1000-1007.
6. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341:248-257.
7. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806.
8. Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lai YC. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol*. 2011;2:112.
9. Hultman E. Regulation of carbohydrate metabolism in the liver during rest and exercise with special reference to diet. In: Landry P, Orban W, eds. Third International Symposium on Biochemistry of Exercise. Miami, Florida; Symposia Specialist; 1978:99-126.
10. Maehlum S, Hermansen L. Muscle glycogen concentration during recovery after prolonged severe exercise in fasting subjects. *Scand J Clin Lab Invest*. 1978;38:557-560.
11. Newsholme E, Leech A. *Biochemistry for the Medical Sciences*. New York, NY; John Wiley&Sons; 1983.
12. Dimitriadis GD, Leighton B, Vlachonikolis IG, Parry-Billings M, Challiss RA, West D, Newsholme EA. Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Biochem J*. 1988;253:87-92.
13. Leighton B, Kowalchuk JM, Challiss RA, Newsholme EA. Circadian rhythm in sensitivity of glucose metabolism to insulin in rat soleus muscle. *Am J Physiol*. 1988;255:E41-45.
14. G. Dimitriadis EN. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on the control of blood glucose concentrations. In: D. LeRoith ST, J. Olefsky, ed. *Diabetes Mellitus: a Fundamental and Clinical Text*. 3rd ed. Philadelphia, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams &Wilkins; 2004:183-197.
15. Newsholme EA. Hypercatabolism: metabolic causes and consequences. *Surgery*. 1998;16:190-196.
16. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S157-163.
17. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med*. 1990;322:223-228.
18. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, Inzucchi S, Dresner A, Rothman DL, Shulman GI. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 1999;341:240-246.
19. Ren JM, Marshall BA, Gulve EA, Gao J, Johnson DW, Holloszy JO, Mueckler M. Evidence from transgenic mice that glucose transport is rate-limiting for glycogen deposition and glycolysis in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1993;268:16113-16115.

20. Shulman RG, Rothman DL. Enzymatic phosphorylation of muscle glycogen synthase: a mechanism for maintenance of metabolic homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:7491-7495.
21. Cohen P. The twentieth century struggle to decipher insulin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:867-873.
22. Villar-Palasi C, Lerner J. Insulin-mediated effect on the activity of UDPG-glycogen transglucosylase of muscle. *Biochim Biophys Acta*. 1960;39:171-173.
23. Sutherland C, Leighton IA, Cohen P. Inactivation of glycogen synthase kinase-3 beta by phosphorylation: new kinase connections in insulin and growth-factor signalling. *Biochem J*. 1993;296 (Pt 1):15-19.
24. Embi N, Rylatt DB, Cohen P. Glycogen synthase kinase-3 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein kinase and phosphorylase kinase. *Eur J Biochem*. 1980;107:519-527.
25. Cross DA, Alessi DR, Vandenhede JR, McDowell HE, Hundal HS, Cohen P. The inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin or insulin-like growth factor 1 in the rat skeletal muscle cell line L6 is blocked by wortmannin, but not by rapamycin: evidence that wortmannin blocks activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in L6 cells between Ras and Raf. *Biochem J*. 1994;303 (Pt 1):21-26.
26. Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature*. 1995;378:785-789.
27. Newgard CB, Brady MJ, O'Doherty RM, Saltiel AR. Organizing glucose disposal: emerging roles of the glycogen targeting subunits of protein phosphatase-1. *Diabetes*. 2000;49:1967-1977.
28. Parker PJ, Caudwell FB, Cohen P. Glycogen synthase from rabbit skeletal muscle; effect of insulin on the state of phosphorylation of the seven phosphoserine residues in vivo. *Eur J Biochem*. 1983;130:227-234.
29. Jurczak MJ, Danos AM, Rehrmann VR, Brady MJ. The role of protein translocation in the regulation of glycogen metabolism. *J Cell Biochem*. 2008;104:435-443.
30. Suzuki Y, Lanner C, Kim JH, Vilardo PG, Zhang H, Yang J, Cooper LD, Steele M, Kennedy A, Bock CB, Scrimgeour A, Lawrence JC, Jr., DePaoli-Roach AA. Insulin control of glycogen metabolism in knockout mice lacking the muscle-specific protein phosphatase PP1G/RGL. *Mol Cell Biol*. 2001;21:2683-2694.
31. Delibegovic M, Armstrong CG, Dobbie L, Watt PW, Smith AJ, Cohen PT. Disruption of the striated muscle glycogen targeting subunit PPP1R3A of protein phosphatase 1 leads to increased weight gain, fat deposition, and development of insulin resistance. *Diabetes*. 2003;52:596-604.
32. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98:2133-2223.
33. Bouskila M, Hirshman MF, Jensen J, Goodyear LJ, Sakamoto K. Insulin promotes glycogen synthesis in the absence of GSK3 phosphorylation in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E28-35.
34. Bouskila M, Hunter RW, Ibrahim AF, Delattre L, Peggie M, van Diepen JA, Voshol PJ, Jensen J, Sakamoto K. Allosteric regulation of glycogen synthase controls glycogen synthesis in muscle. *Cell Metab*. 2010;12:456-466.
35. Petersen KF, Laurent D, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism by which glucose and insulin inhibit net hepatic glycogenolysis in humans. *J Clin Invest*. 1998;101:1203-1209.
36. Browner MF, Fletterick RJ. Phosphorylase: a biological transducer. *Trends Biochem Sci*. 1992;17:66-71.
37. Krebs EG, Love DS, Bratvold GE, Trayser KA, Meyer WL, Fischer EH. Purification and Properties of Rabbit Skeletal Muscle Phosphorylase B Kinase. *Biochemistry*. 1964;3:1022-1033.



38. Zhang JN, Hiken J, Davis AE, Lawrence JC, Jr. Insulin stimulates dephosphorylation of phosphorylase in rat epitrochlearis muscles. *J Biol Chem.* 1989;264:17513-17523.
39. Zhang T, Wang S, Lin Y, Xu W, Ye D, Xiong Y, Zhao S, Guan KL. Acetylation negatively regulates glycogen phosphorylase by recruiting protein phosphatase 1. *Cell Metab.* 2012;15:75-87.
40. Barrett EJ, Eggleston EM, Inyard AC, Wang H, Li G, Chai W, Liu Z. The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. *Diabetologia.* 2009;52:752-764.
41. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988;333:664-666.
42. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000;101:1539-1545.
43. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74:3203-3207.
44. Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol.* 2000;184:409-420.
45. Lee MR, Li L, Kitazawa T. Cyclic GMP causes Ca²⁺ desensitization in vascular smooth muscle by activating the myosin light chain phosphatase. *J Biol Chem.* 1997;272:5063-5068.
46. Mizuno Y, Isotani E, Huang J, Ding H, Stull JT, Kamm KE. Myosin light chain kinase activation and calcium sensitization in smooth muscle in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;295:C358-364.
47. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest.* 1994;94:1172-1179.
48. Vincent MA, Dawson D, Clark AD, Lindner JR, Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Skeletal muscle microvascular recruitment by physiological hyperinsulinemia precedes increases in total blood flow. *Diabetes.* 2002;51:42-48.
49. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Cronin J, Leaming R, Steinberg HO. Effect of perfusion rate on the time course of insulin-mediated skeletal muscle glucose uptake. *Am J Physiol.* 1996;271:E1067-1072.
50. Bradley EA, Richards SM, Keske MA, Rattigan S. Local NOS inhibition impairs vascular and metabolic actions of insulin in rat hindleg muscle in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305:E745-750.
51. Vincent MA, Barrett EJ, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S. Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E123-129.
52. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2018;217:2273-2289.
53. Kolka CM, Bergman RN. The barrier within: endothelial transport of hormones. *Physiology (Bethesda).* 2012;27:237-247.
54. Jansson PA, Fowelin JP, von Schenck HP, Smith UP, Lonnroth PN. Measurement by microdialysis of the insulin concentration in subcutaneous interstitial fluid. Importance of the endothelial barrier for insulin. *Diabetes.* 1993;42:1469-1473.
55. Herkner H, Klein N, Joukhadar C, Lackner E, Langenberger H, Frossard M, Bieglmayer C, Wagner O, Roden M, Muller M. Transcapillary insulin transfer in human skeletal muscle. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:141-146.
56. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K,

- Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, Ueki K, Kadowaki T. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab.* 2011;13:294-307.
57. Majumdar S, Genders AJ, Inyard AC, Frison V, Barrett EJ. Insulin entry into muscle involves a saturable process in the vascular endothelium. *Diabetologia.* 2012;55:450-456.
 58. Duncan ER, Crossey PA, Walker S, Anilkumar N, Poston L, Douglas G, Ezzat VA, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Effect of endothelium-specific insulin resistance on endothelial function in vivo. *Diabetes.* 2008;57:3307-3314.
 59. Steil GM, Ader M, Moore DM, Rebrin K, Bergman RN. Transendothelial insulin transport is not saturable in vivo. No evidence for a receptor-mediated process. *J Clin Invest.* 1996;97:1497-1503.
 60. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim YB. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab.* 2016;5:589-601.
 61. Shulman GI, Rossetti L, Rothman DL, Blair JB, Smith D. Quantitative analysis of glycogen repletion by nuclear magnetic resonance spectroscopy in the conscious rat. *J Clin Invest.* 1987;80:387-393.
 62. Newsholme EA, Crabtree B. Substrate cycles in metabolic regulation and in heat generation. *Biochem Soc Symp.* 1976:61-109.
 63. Newsholme EA, Dimitriadis G. Some thoughts on the importance of insulin in the regulation of the blood glucose level. *Experientia.* 1996;52:421-425.
 64. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963;1:785-789.
 65. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14:263-283.
 66. Caprio S, Gelfand RA, Tamborlane WV, Sherwin RS. Oxidative fuel metabolism during mild hypoglycemia: critical role of free fatty acids. *Am J Physiol.* 1989;256:E413-419.
 67. Newsholme EA, Dimitriadis G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S122-134.
 68. Frayn KN, Fielding BA, Humphreys SM, Coppack SW. Nutritional influences on human adipose-tissue metabolism. *Biochem Soc Trans.* 1996;24:422-426.
 69. Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D, Witters LA. Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *Am J Physiol.* 1999;276:E1-E18.
 70. Elayan IM, Winder WW. Effect of glucose infusion on muscle malonyl-CoA during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70:1495-1499.
 71. Liu Z, Barrett EJ. Human protein metabolism: its measurement and regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E1105-1112.

BÖLÜM 25

İNSÜLİN VE YAĞ DOKU İLİŞKİSİ



M. Erkam SENCAR¹
Erman ÇAKAL²

Yağ doku enerji dengesinin sağlanması ve substrat metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rolleri olan bir yapıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar yağ dokunun sadece trigliserid depolayan inert bir yapı olmadığını enerji metabolizmasında önemli rolleri olan dinamik bir organ olduğunu göstermiştir (1). Yağ doku, enerji dengesinin sürdürülebilir olması için adipositlerin hipertrofiye uğramasıyla (lipogenez) ve adiposit kök hücrelerin diferansiyasyonu (adipogenez) yoluyla genişleyebilmekte, lipid depolama kapasitesini arttırabilmektedir (2). İnsülinin her iki süreç üzerine de stimüle edici etkisi olduğu bilinmektedir (2). Yapılan çalışmalar insülin ve insülin reseptörünün hem adiposit kök hücre diferansiyasyonunda hem de embriyogenezden itibaren yağ doku gelişiminde çok önemli rolleri olduğunu göstermiştir (3). Bunun dışında yağ doku endokrin ve parakrin fonksiyonları olan ve birçok metabolik olayda ve sinyal yollarında rol alan ve adipokin olarak adlandırılan peptid yapıdaki moleküllerin sentezinden ve salınımından sorumludur. Adipokinlerin, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında, immün sistemde, inflamasyonda, koagülasyonda, steroid metabolizmasında, kan basıncı dengesinde, açlık-tokluk sinyal yollarında

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, erkamsencar@gmail.com

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ermancakal@hotmail.com

Kaynaklar

1. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: A neglected enigma [Internet]. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2011;174(1):1-4.
2. Cignarelli A, Genchi VA, Perrini S, et al. Insulin and insulin receptors in adipose tissue development. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(3).
3. Boucher J, Mori MA, Lee KY, et al. Impaired thermogenesis and adipose tissue development in mice with fat-specific disruption of insulin and IGF-1 signalling. *Nat Commun* 2012;3:902.
4. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch. Med. Sci* 2013;9:191-200
5. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2006;50(2):216-29.
6. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;52-9.
7. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;281(7285):785-9.
8. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: The glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes. Metab. Rev.* 1998;14(4):263-83.
9. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat. Med.* 2017;23(7):804-14.
10. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: Time for a reevaluation. *Diabetes* 2011;60(10):2441-9.
11. Mandarino LJ, Printz RL, Cusi KA, et al. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 1995;269(4 32-4).
12. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest* 1997;27(6):475-83.
13. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, et al. Effects of insulin-like growth factor I on the rates of glucose transport and utilization in rat skeletal muscle in vitro. *Biochem J* 1992;285(1):269-74.
14. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose Transporters and Insulin Action — Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999;341(4):248-57.
15. Kahn CR, Ferris HA, Neill BTO. Williams Textbook of Endocrinology Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Fourteenth. Elsevier; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-55596-8.00034-6>
16. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, et al. Insulin signalling in human adipose tissue. *Arch Physiol Biochem*; 2006 page 82-8.
17. Christen T, Sheikine Y, Rocha VZ, et al. Increased glucose uptake in visceral versus subcutaneous adipose tissue revealed by PET imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(8):843-51.
18. Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *N Engl J Med* 2006;354(24):2552-63.
19. Carvalho E, Jansson P, Nagaev I, et al. Insulin resistance with low cellular IRS 1 expression is also associated with low GLUT4 expression and impaired insulin stimulated glucose transport. *FASEB J* 2001;15(6):1101-3.
20. Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001;409(6821):729-33.
21. Dyck DJ. Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2009;34(3):396-402.



22. Frayn K. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002;45(9):1201–10.
23. Stralfors P, Bjorgell P, Belfrage P. Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: Identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(11 I):3317–21.
24. Lass A, Zimmermann R, Oberer M, et al. Lipolysis - A highly regulated multi-enzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores. *Prog. Lipid Res.* 2011;50(1):14–27.
25. Enoksson S, Degerman E, Hagström-Toft E, et al. Various phosphodiesterase subtypes mediate the in vivo antilipolytic effect of insulin on adipose tissue and skeletal muscle in man. *Diabetologia* 1998;41(5):560–8.
26. Strålfors P, Honnor RC. Insulin-induced dephosphorylation of hormone-sensitive lipase: Correlation with lipolysis and cAMP-dependent protein kinase activity. *Eur J Biochem* 1989;182(2):379–85.
27. Kitamura T, Kitamura Y, Kuroda S, et al. Insulin-Induced Phosphorylation and Activation of Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase 3B by the Serine-Threonine Kinase Akt. *Mol Cell Biol* 1999;19(9):6286–96.
28. Rosenfalck AM, Almdal T, Hilsted J, et al. Body composition in adults with Type 1 diabetes at onset and during the first year of insulin therapy. *Diabet Med* 2002;19(5):417–23.
29. Farese R V., Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism* 1991;40(2):214–6.
30. Fielding BA, Frayn KN. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br. J. Nutr.* 1998;80(6):495–502.
31. Xie X, Sinha S, Yi Z, Langlais PR, et al. Role of adipocyte mitochondria in inflammation, lipemia and insulin sensitivity in humans: Effects of pioglitazone treatment. *Int J Obes* 2018;42(2):213–20.
32. Wong RHF, Chang I, Hudak CSS, et al. A Role of DNA-PK for the Metabolic Gene Regulation in Response to Insulin. *Cell* 2009;136(6):1056–72.
33. Wu Q, Ortegon AM, Tsang B, et al. FATP1 Is an Insulin-Sensitive Fatty Acid Transporter Involved in Diet-Induced Obesity. *Mol Cell Biol* 2006;26(9):3455–67.
34. Coburn CT, Hajri T, Ibrahimi A, et al. Role of CD36 in membrane transport and utilization of long-chain fatty acids by different tissues. In: *Journal of Molecular Neuroscience*. Springer; 2001. page 117–21.
35. Herman MA, Peroni OD, Villoria J, et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* 2012;484(7394):333–8.
36. Griffin MJ, Sul HS. Insulin regulation of fatty acid synthase gene transcription: Roles of USF and SREBP-1c. *IUBMB Life* 2004;56(10):595–600.
37. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ, et al. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia* 2013;56(5):949–64.
38. Softic S, Boucher J, Solheim MH, et al. Lipodystrophy due to adipose tissue-specific insulin receptor knockout results in progressive NAFLD. *Diabetes* 2016;65(8):2187–200.
39. Hauke S, Keutler K, Phapale P, et al. Endogenous fatty acids are essential signaling factors of pancreatic B-cells and insulin secretion. *Diabetes* 2018;67(10):1986–98.
40. Fryk E, Mossberg K, Strindberg L, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids : A mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine* 2021;103264.
41. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: Results from the san antonio metabolism study. *Diabetes* 2017;66(4):815–22.
42. Mahendran Y, Cederberg H, Vangipurapu J, et al. Glycerol and fatty acids in serum predict the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in Finnish men. *Diabetes Care* 2013;36(11):3732–8.

43. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*2000;106(2):171–6.
44. Kim JK, Wi JK, Youn JH. Plasma free fatty acids decrease insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake by suppressing glycolysis in conscious rats. *Diabetes* 1996;45(4):446–53.
45. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996;97(12):2859–65.
46. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: A reexamination. *Diabetes*2000;49(5):677–83.
47. Ruderman NB, Saha AK, Vavvas D, Witters LA. Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*1999;276(1 39-1).
48. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance - Hyperinsulinemia. *Exp Clinical Endocrinol and Diabetes*; 2001;109:516-26
49. Fryk E, Olausson J, Mossberg K, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine* 2021;0(0):103264.
50. Dobbins RL, Stein DT, Mcgarry JD, et al. A fatty acid-dependent step is critically important for both glucose-and non-glucose-stimulated insulin secretion. A Fatty Acid-dependent Step Is Critically Important for Both Glucose-and Non-Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *J Clin Invest* 1998;101(11):2370–6.
51. Coggins M, Lindner J, Rattigan S, et al. Physiologic hyperinsulinemia enhances human skeletal muscle perfusion by capillary recruitment. *Diabetes* 2001;50(12):2682–90.
52. Steinberg H, Baron A. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002;45(5):623–34.
53. Dimitriadis G, Lambadiari V, Mitrou P, et al. Impaired postprandial blood flow in adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(12):3128–30.
54. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgrad. Med. J.*2016;92(1084):63–9.
55. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837–53.
56. Skovsø S, Damgaard J, Fels JJ, et al. Effects of insulin therapy on weight gain and fat distribution in the HF/HS-STZ rat model of type 2 diabetes. *Int J Obes* 2015;39(10):1531–8.
57. Best JD, Drury PL, Davis TME, et al. Glycemic control over 5 years in 4,900 people with type 2 diabetes: Real-world diabetes therapy in a clinical trial cohort. *Diabetes Care* 2012;35(5):1165–70.
58. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* 2011;13(11):1008–19.
59. Son JW, Jeong HK, Lee SS, et al. The effect of early intensive insulin therapy on body fat distribution and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes. *Endocr Res* 2013;38(3):160–7.
60. Takei I, Takayama S, Yamauchi A, et al. Effect of insulin therapy on body fat distribution in NIDDM patients with secondary sulfonylurea failure: A preliminary report. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(2):153–4.
61. Juurinen L, Tiikkainen M, Häkkinen AM, et al. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2007;292(3):829–35.
62. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* 2011;13(6):505–10.



63. Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H , et al. Effects of insulin glargine and liraglutide therapy on liver fat as measured by magnetic resonance in patients with type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Care* 2015;38(7):1339–46.
64. Lu HY, Li XF, Mu PW, et al. Primary culturing and effects of insulin glargine on proliferation, differentiation of human preadipocytes from subcutaneous and omental adipose tissue. *Natl Med J China* 2013;93(36):2861–6.
65. Cignarelli A, Perrini S, Nigro P, et al. Long-acting insulin analog detemir displays reduced effects on adipocyte differentiation of human subcutaneous and visceral adipose stem cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26(4):333–44.
66. García-Escobar E, Rodríguez-Pacheco F, Haro-Mora JJ, et al. Effect of insulin analogues on 3t3-l1 adipogenesis and lipolysis. *Eur J Clin Invest* 2011;41(9):979–86.
67. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic Effects of Metformin in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550–554
68. Rena G, Hardie DG, Pearson ER The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60:1577–1585
69. Carlson Ca, Kim KH; Communication Regulation of Hepatic Acetyl Coenzyme A Carboxylase by Phosphorylation and Dephosphorylation. *Arch Biochem Biophys* 1974;164:478-89
70. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, et al. Reducing insulin resistance with metformin: The evidence today. *Diabetes Metab* 2003;29:6S28-6S35
71. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:S10–S15
72. Vasudevan AR, Balasubramanyam A. Thiazolidinediones: A review of their mechanisms of insulin sensitization, therapeutic potential, clinical efficacy, and tolerability. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:850–863
73. Derosa G, Limas CP, Maciás PC, et al. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. *Arch Med Sci* 2014;10:336–344
74. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2016;13:119–126
75. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab* 2018;44:383–385
76. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: Possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016;7:135–138
77. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929–2940
78. Zhao L, Zhu C, Lu M, et al. The key role of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in body fat redistribution *J Endocrinol* 2019;240:271-286

BÖLÜM 26

İNSÜLİN VE KALP



Esen AKBAY¹

İnsülin primer olarak glukoz metabolizması üzerine etkili olmakla birlikte lipid ve protein metabolizması, santral sinir sistemi, immün sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli etkileri olan pleiotropik bir hormondur (1). RNA ve DNA sentezinde de önemli görevleri vardır. Konsantrasyonları farklı olmakla birlikte insulin reseptörleri bütün dokularda bulunur. Örneğin eritrositlerde 40 reseptörü varken adipozit ve hepatositlerde 20.000 ve her kardiyomyositte 10000-100000 civarında insulin reseptörü bulunur (2,3). İnsülin reseptörleri her dokuda eksprese edilmesine rağmen insülin sinyalinin aşağıya doğru iletilme hedeflerinin değişken olması nedeniyle, insülinin etkisi büyük oranda dokuya özgüdür (4). İnsan çalışmaları ve hayvan modellerine göre insülinin kardiyoprotektif, nöroprotektif ve antiapoptotik etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

İnsülin sinyal iletim yolları birbiriyle etkileşimi olan oldukça karmaşık bir ağ şeklindedir. Bu karmaşık ağ çok basit bir şekilde iki ana sinyal dalına ayırırsak, PI3K a bağlı yollar insülinin metabolik etkisini düzenlerken, MAPK-kinaza bağlı yollar nonmetabolik mitojenik ve büyüme etkisini yönlendirir denebilir (5). PI3K yolu, glukoz metabolizmasını düzenler ve ayrıca nitrik

¹ Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, esen.akbay@gmail.com

Diyabetik kardiyomyositlerin kontraksiyon ve gevşeme yetenekleri kalp etkinliğini azaltacak şekilde bozulmuştur. Diyabetik kalplerde ROS yapımının artması ve antioksidan savunmanın bozulması nedeniyle oksidatif stress artmıştır. ROS yapımının artması apoptozisi ve DNA hasarını artırır. Oksidatif stress anormal kalp yeniden biçimlenmesine (remodeling) neden olarak nihayetinde diyabetik kardiyomyopatiye yol açabilir. Hiperglisemi, sistemik insulin direnci ve kalp insulin metabolik sinyalinin bozulması diyabetteki ana bozukluklardır ve hepsi diyabetik kardiyomyopatinin patogenezinde rol oynar.

Kaynaklar

1. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res.* 2004; 15;61(3):448-60. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.09.024.
2. Chaudhuri A, Dandona P, Fonseca V. Cardiovascular benefits of exogenous insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3079-91. doi: 10.1210/jc.2012-1112.
3. Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 93 Suppl 1:86-91. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70019-5
4. Kahn, C.R., Ferris, H.A., O'neill, B.T.(2020) Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. S. Melmed, R. J. Auchus., A. B. Goldfine, R. J. Koenig, C.J. Rosen (Eds.),Williams Textbook of Endocrinology (14th ed.,pp.1354-1357)
5. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK et al. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* 2007;28(5):463-91. doi: 10.1210/er.2007-0006.
6. Jia G, Hill MA, Sowers JR.Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;16:122(4):624-638. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.311586.
7. Aroor AR, Demarco VG, Jia G et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013; 29;4:161. doi: 10.3389/fendo.2013.00161
8. Bertrand L, Horman S, Beauloye C et al. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res* 2008;79:238-48. doi: 10.1093/cvr/cvn093
9. Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res.* 2004;61:448-460. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.09.024.
10. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity:modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest.*2008;118:2992-3002. doi: 10.1172/JCI34260
11. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597
12. Klein LJ, Visser F.C. The effect of insulin on the heart : Part 1: Effects on metabolism and function. *Neth Heart J.* 2010;18(4)197-201 doi: 10.1007/BF03091761
13. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12:144-53. doi: 10.1038/nrendo.2015.216.
14. Pradhan AD, Everett BM, Cook NR et al. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2009;302:1186-1194. doi: 10.1001/jama.2009.1347
15. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA et al. Tight glycemic control in diabetes coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation.*2004; 109:1497-1502. doi: 10.1161/01.CIR.0000121747.71054.79



16. Ng KW, Allen ML, Desai A et al. Cardioprotective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients. *Circulation*. 2012;7;125(5):721-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063784.
17. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation*. 1997;96(4):1152. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1152
18. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293(4):437. doi: 10.1001/jama.293.4.437
19. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(18):1925. doi: 10.1001/jama.2012.426.
20. Atkinson LL, Kozak R, Kelly SE, Onay Besikci A, Russell JC, Lopaschuk GD. Potential mechanisms and consequences of cardiac triacylglycerol accumulation in insulin-resistant rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284:E923–30. doi: 10.1152/ajpendo.00360.2002.
21. Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M et al. New Molecular Insights of Insulin in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol*. 2016;12;7:125. doi: 10.3389/fphys.2016.00125.

BÖLÜM 27

İNSÜLİN VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ



Murat CİNEL¹
Sevim GÜLLÜ²

Giriş ve Tarihçe

Tarihte diyabet hastalığının ilk izlerine eski Hint medeniyetlerinden ve Antik Mısır uygarlığından kalan papirüslerde rastlanmaktadır. Takip eden dönemlerde Antik Yunan medeniyetlerinde diyabet daha çok “idrar miktarının arttığı” bir hastalık olması nedeniyle mesane ve böbrekle ilişkilendirilmiştir. İbn-i Sina islamik kaynaklarında çok idrara çıkan hastalarda ayak yaraları olduğundan bahsetmiş ve bu hastaları “zayıf-genç” veya “kilolu-orta yaşlı” olarak iki gruba ayırmıştır. 17. yüzyılda ise diyabetik hastaların idrarındaki tatlı kokunun kaynağının “artmış şeker”e bağlı olduğu tespit edilmiştir. 19. yüzyılın başlarında pankreası hasarlanan köpeklerde kan şekerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Hatta bu nedenle takip eden yıllarda diyabetik hastalar pankreas ekstreleri ile tedavi edilmeye çalışılmış ancak pankreastaki enzimlerin varlığından haberdar olunmadığı için başarılı sonuçlar alınamamıştır. Yirminci yüzyılın başında ise Best ve Banting pankreas ekstraktlarından insülini (isletin) izole etmeyi başarmış, 1921 yılında önce köpekler üzerinde parenteral verilen insülin ile iyileşme sağladıklarını görmüşler sonrasında 1922 yılında diyabetik bir hastada kullanarak başarılı olmuşlardır. Bu tarihten itibaren yapılan çalışmalarla

¹ Uzm. Dr., T.C Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, murat.cinel@yahoo.com

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D, sevim.gullu@temd.org.tr

Diyabetik hastalarda artmış depresyon sıklığı daha çok kronik hastalık düşüncesine ve bunun getirdiği yandaş sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak insülinin santral olarak verildiği kobaylarda prefrontal kortekste IR reseptörleri üzerinden dopaminerjik yolağın aktive olması ile depresif davranışlar daha az gözlemlenmiştir[7]. Yine hipokampal alanlarda IGF-1R nakavt farelerde serum LH düzeylerinde belirgin düşüş olduğu ve astrositlerdeki kolesterol sentez basamaklarının bozulması ile hipogonadotropik hipogonadizm geliştirdiği saptanmıştır [7]. Bunun da diyabetik hastalardaki hem üreme faaliyetlerini azaltabileceği hem de azalmış cinsiyet hormonlarına bağlı olarak depresyona yatkınlığı arttırabileceği görüşühakimdir. Mevcut verilerle diyabetik bireylerde normal popülasyona göre hem nörolojik hem de psikolojik altyapının olumsuz yönde daha çok etkilendiği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Ghasemi, R., et al., Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol Neurobiol*, 2013. **47**(1): p. 145-71.
2. McEwen, B.S. and L.P. Reagan, Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol*, 2004. **490**(1-3): p. 13-24.
3. Havrankova, J., et al., Identification of insulin in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1978. **75**(11): p. 5737-41.
4. Beddows, C.A. and G.T. Dodd, Insulin on the brain: The role of central insulin signalling in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol*, 2021. **33**(4): p. e12947.
5. Frank, H.J., et al., Enhanced insulin binding to blood-brain barrier in vivo and to brain microvessels in vitro in newborn rabbits. *Diabetes*, 1985. **34**(8): p. 728-33.
6. Banks, W.A., J.B. Owen, and M.A. Erickson, *Insulin in the brain: there and back again*. *Pharmacol Ther*, 2012. **136**(1): p. 82-93.
7. Kleinridders, A., et al., Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*, 2014. **63**(7): p. 2232-43.
8. Chowers, I., S. Lavy, and L. Halpern, Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid in vagotomized dogs. *Exp Neurol*, 1966. **14**(3): p. 383-9.
9. Schwartz, M.W., et al., Evidence for entry of plasma insulin into cerebrospinal fluid through an intermediate compartment in dogs. Quantitative aspects and implications for transport. *J Clin Invest*, 1991. **88**(4): p. 1272-81.
10. Baura, G.D., et al., Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest*, 1993. **92**(4): p. 1824-30.
11. Banks, W.A., et al., Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides*, 1997. **18**(9): p. 1423-9.
12. Banks, W.A., The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol*, 2004. **490**(1-3): p. 5-12.
13. Dorn, A., et al., Insulin and C-peptide in human brain neurons (insulin/C-peptide/brain peptides/immunohistochemistry/radioimmunoassay). *J Hirnforsch*, 1983. **24**(5): p. 495-9.
14. Gerozissis, K., Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol*, 2003. **23**(1): p. 1-25.
15. Lacroix, M.C., et al., Expression of insulin system in the olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation. *J Neuroendocrinol*, 2008. **20**(10): p. 1176-90.



16. Lee, S.H., et al., Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab*, 2016. **5**(8): p. 589-601.
17. Wozniak, M., et al., The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochem Int*, 1993. **22**(1): p. 1-10.
18. Dodd, G.T. and T. Tiganis, Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol*, 2017. **29**(10).
19. Lenoir, D. and P. Honegger, Insulin-like growth factor I (IGF I) stimulates DNA synthesis in fetal rat brain cell cultures. *Brain Res*, 1983. **283**(2-3): p. 205-13.
20. Schechter, R., et al., Effects of brain endogenous insulin on neurofilament and MAPK in fetal rat neuron cell cultures. *Brain Res*, 1998. **808**(2): p. 270-8.
21. Kappeler, L., et al., Brain IGF-1 receptors control mammalian growth and lifespan through a neuroendocrine mechanism. *PLoS Biol*, 2008. **6**(10): p. e254.
22. de la Monte, S.M., X.J. Xu, and J.R. Wands, Ethanol inhibits insulin expression and actions in the developing brain. *Cell Mol Life Sci*, 2005. **62**(10): p. 1131-45.
23. Werther, G.A., et al., The role of the insulin-like growth factor system in the developing brain. *Horm Res*, 1998. **49 Suppl 1**: p. 37-40.
24. Schell, M., K. Wardelmann, and A. Kleinridders, Untangling the effect of insulin action on brain mitochondria and metabolism. *J Neuroendocrinol*, 2021. **33**(4): p. e12932.
25. Heni, M., et al., Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nat Rev Endocrinol*, 2015. **11**(12): p. 701-11.
26. Tagliamonte, A., et al., Possible role of insulin in the transport of tyrosine and tryptophan from blood to brain. *Adv Exp Med Biol*, 1976. **69**: p. 89-94.
27. Kastin, A.J. and V. Akerstrom, Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology*, 2001. **73**(4): p. 237-42.
28. Choi, J., et al., Regulation of dendritic spine morphogenesis by insulin receptor substrate 53, a downstream effector of Rac1 and Cdc42 small GTPases. *J Neurosci*, 2005. **25**(4): p. 869-79.
29. Valenciano, A.I., et al., Proinsulin/insulin is synthesized locally and prevents caspase- and cathepsin-mediated cell death in the embryonic mouse retina. *J Neurochem*, 2006. **99**(2): p. 524-36.
30. Chiu, S.L., C.M. Chen, and H.T. Cline, Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron*, 2008. **58**(5): p. 708-19.
31. Langston, J.W., et al., Activation of promoter activity of the catalytic subunit of gamma-glutamylcysteine ligase (GCL) in brain endothelial cells by insulin requires antioxidant response element 4 and altered glycemic status: implication for GCL expression and GSH synthesis. *Free Radic Biol Med*, 2011. **51**(9): p. 1749-57.
32. Hamed, S.A., Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017. **10**(4): p. 409-428.
33. Belsham, D.D. and P.S. Dalvi, Insulin signalling in hypothalamic neurones. *J Neuroendocrinol*, 2020. **33**(4): p. e12919.
34. Woods, S.C., et al., Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, 1979. **282**(5738): p. 503-5.
35. Bruning, J.C., et al., Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 2000. **289**(5487): p. 2122-5.
36. Kullmann, S., et al., Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020. **8**(6): p. 524-534.
37. Abbott, M.A., D.G. Wells, and J.R. Fallon, The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J Neurosci*, 1999. **19**(17): p. 7300-8.

38. Marks, D.R., et al., Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *J Neurosci*, 2009. **29**(20): p. 6734-51.
39. Jurcovicova, J., Glucose transport in brain - effect of inflammation. *Endocr Regul*, 2014. **48**(1): p. 35-48.
40. Frolich, L., et al., Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 1998. **105**(4-5): p. 423-38.
41. Hong, H., et al., Downregulation of LRP1 [correction of LPR1] at the blood-brain barrier in streptozotocin-induced diabetic mice. *Neuropharmacology*, 2009. **56**(6-7): p. 1054-9.
42. den Heijer, T., et al., Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 2003. **46**(12): p. 1604-10.
43. Lyoo, I.K., et al., Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2013. **8**(8): p. e71304.

BÖLÜM 28

ENDOJEN VE DIŞARIDAN VERİLEN İNSÜLİN HORMONU YAN ETKİLERİ



Sabri SAYINALP¹

İnsülin hormonunun vücuttaki hemen hemen bütün dokularda doğrudan ya da dolaylı etkileri vardır. Normal fizyolojik koşullarda bu etkiler iç denge-mizin korunması, normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, açlık/tokluk ortamlarına adaptasyon gibi konularda önemli işlevler üstlenir ve bu işlevlerin yerine getirilmesi sırasında pankreastan yeteri kadar insülin salgılanır. Normal fizyolojik koşullarda pankreastan salgılanan insülinin zararlı etkisi söz konusu değildir. Ancak hastalık koşullarında metabolik dengelerin korunması için pankreastan gereğinden fazla insülin salınımı olabilir, bu durumda fazla endojen insülin bir hastalık etkeni olabilir. Benzer şekilde, diyabet hastalarının tedavisinde çok önemli yeri olan ekzojen (dışarıdan verilen) insülinler de gerek miktar, gerekse yapıları nedeniyle yan etkiler yaparak zararlı olabilirler.

Endojen İnsülin Yan Etkileri

İnsülin sekresyonu insülinoma ya da diğer pankreas kökenli hastalıklarda aşırı miktarda artar, ancak bu durumlar oldukça nadirdir, ağır hipoglisemi ile seyrederler, belirgin klinik semptomları olan hastalık tabloları oluştururlar, incelediğimiz konu kapsamında bu gibi durumlar ele alınmayacaktır. Buna karşılık kan şekere göre insülin sekresyonunun olağan düzeyine göre artış gösterdiği,

¹ Doç. Dr., Bayındır Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, Ankara, ssayinalp@gmail.com

Lipodistrofik reaksiyonlar: Deride insülin enjeksiyon bölgelerinde yan etki olarak lipoatrofi ya da lipohipertrofi gelişebilir. Lipoatrofi immün kompleks aracılığıyla oluşan bir reaksiyondur, nadir görülür ve sıklığı rekombinan insülin ve insülin analoglarının kullanıma girmesiyle daha da azalmıştır. Lipohipertrofi insülinin en sık görülen dermatolojik yan etkisidir. İnsülinin adipoz doku birikimini artırıcı etkisi nedeniyle oluşur, her türlü insülinle görülebilir. Lipodistrofik reaksiyonlar insülin emiliminde bozukluk yapabilirler ve bunun sonucunda kan şekeri regülasyonu bozulabilir. Korunmak için insülin yapılan bölgelerin sık değiştirilmesi, aynı yere üstüste insülin yapılmaması gerekir (34).

Kaynaklar

1. Shanik MH, Xu y, Skrha J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*, 2009; 31 Suppl 2: S262-S268.
2. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *Journal of the Endocrine Society*, September 2019 ; 3(9): 1727-1747.
3. Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Prevalence of Pre-Diabetes and Its Association With Clustering of Cardiometabolic Risk Factors and Hyperinsulinemia Among U.S. Adolescents National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 *Diabetes Care*, 2009; 32:342–347.
4. Bitó T, Földesi T, Nyari T. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. *Diabet Med*, 2005; 22: 1434–1439.
5. Altuntaş, Y. Postprandial Reactive Hypoglycemia. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2019; 53(3): 215-220.
6. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2000;49(12):2094–2101.
7. Erion KA, . Corkey BE. Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? *Curr Obes Rep* (2017); 6:178–186.
8. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. (1997); 100(5):1166–73.
9. Tasic I, Lovic D. Hypertension and cardiometabolic disease. **Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)**, 2018; 10:166-174
10. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI et al. The Relationship between Hyperinsulinemia, Hypertension and Progressive Renal Disease. *J Am SocNephrol*,2004;15:2816–2827.
11. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952–957.
12. Di Pino A, DeFronzo RA. et al. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1447-1467.
13. King GL, Park K, Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 2016; 65:1462–1471.
14. Kawano Y, Cohen DE, Cohen J. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease *Gastroenterol*. 2013; 48:434–441.



15. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016 Oct; 37(5): 467–520.
16. Ettela A, Leroith D, Galagher EJ. Obesity, Type 2 Diabetes, and Cancer Risk *Frontiers in Oncology* February. 2021 ;10 Article 615375
17. Galagher EJ, Leroith D Hyperinsulinaemia in Cancer. *Nat Rev Cancer*. 2020 November; 20(11): 629-644.
18. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama H. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. *Int. J. Cancer*. 2017; 141: 102–111
19. Luchsinger JA, Tang M, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 63 (7): 1187-92.
20. Lebovitz HE. Insulin: Potential Negative Consequences of Early Routine Use in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (supplement 2): 225-230.
21. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med*. 1991; 90: 450-459.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
23. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* . 2003; 289(17):2254-64. doi: 10.1001/jama.289.17.2254.
24. The DCCT Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1711-1721.
25. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545–2559
26. Holman RR, Paul SK, Bethel A, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-1589.
27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2560-7297.
28. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4): 319-328.
29. Marso sp, Zinman B, Poulter RN, et al. For the DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:723-732.
30. J SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005; 293(2): 194-202.
31. Home P. Insulin Therapy and Cancer. *Diabetes Care*. 2013; 36 (supplement 2): S240-S244
32. Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol* . 2011; 29(3):300-5.
33. Fineberg SE, Kawabata TT, Kent DF et al. Immunological Responses to Exogenous Insulin. *Endocrine Rev*. 2007; 28 (6): 625–652.
34. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am j Clin Dermatol*. 2003; 4(10): 661-7.)