

Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon

Cansu ÖZBAYER¹, Emine YAĞCI², Hülyam KURT³

Öz

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak sıklıkla gözlemlenen, periferik dokularda insülin direnci ve pankreatik β hücresi disfonksiyonu ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır. İnsülin direnci, pankreas tarafından salgılanan insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturamaması durumudur. Obezite, sıklıkla insülin direnci ve T2DM'nin de eşlik ettiği yağ dokunun aşırı artışıyla karakterize metabolik bir hastalıktır. Yağ doku nedenli inflamasyon da, obezite ve insülin direncini birbirine bağlar ve böylece T2DM'nin erken evresinde anahtar rol oynar. İnflamasyon, immün sistemin doğal bir bileşeni olup, her türlü zararlı, yabancı ve yıkıcı etkene karşı organizmanın verdiği doğal savunma yanıtıdır. Ancak inflamasyon, kişinin kendi dokularına karşı geliştiğinde, yeterince kontrol edilemediği durumlarda veya kronik inflamasyon geliştiğinde diyabet, obezite ve kanserin de içinde bulunduğu çeşitli patolojiler ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon mekanizması; interlökinler, interferonlar, TNF- α , MAP-kinazlar, Toll-like reseptörler, NF-kB gibi kemokin, kemokin reseptörleri ve sitokinlerden oluşan çok sayıda anahtar düzenleyicisi içerir.

İnflamasyonun, insülin direnci üzerine olan önemli etkisi bilinmekle birlikte günümüzde inflamasyonun T2DM ve obezite üzerine etkisi henüz aydınlatılamamıştır. Derlememizde insülin direnci, obezite, T2DM hastalıklarının inflamasyonla ilişkisi incelenecek ve inflamatuvar süreçte görev alan temel genler ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, Obezite, İnflamasyon, İnsülin direnci

The Link Between Obesity, Type 2 Diabetes and Insulin Resistance: Inflammation

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and pancreatic β cell dysfunction in peripheral tissues, frequently observed due to obesity and physical inactivity. Insulin resistance is the inability of insulin secreted by the pancreas to produce the necessary or sufficient response in fat, muscle and liver cells. Obesity is a metabolic disease characterized by an excessive increase in fat tissue and frequently accompanied by insulin resistance and T2DM. Fatty tissue-induced inflammation also links obesity and insulin resistance and thus plays a key role in the early phase of T2DM. Inflammation is a natural component of the immune system and is the natural defensive response of the organism to all kinds of harmful, foreign and destructive effects. However, when inflammation develops against one's own tissues, when it is not adequately controlled, or when chronic inflammation develops, a variety of pathologies, including diabetes, obesity and cancer, are develop. The inflammatory mechanism includes a number of key regulators including chemokine, chemokine receptors and cytokines such as interleukins, interferons, TNF- α , MAP kinases, Toll-like receptors, NF-kB. Inflammation is known to have an important effect on insulin resistance, but the effects of inflammation on T2DM, obesity and insulin resistance has not yet been elucidated.

Inflammation is known to have an important effect on insulin resistance, but the influence of inflammation on T2DM, obesity and insulin resistance has not yet been elucidated. In our review, insulin resistance, obesity, T2DM diseases will be examined in relation to inflammation and basic genes involved in the inflammatory process will be discussed in detail.

Keywords: Tip 2 Diabetes, Obesity, Inflammation, Insulin resistance

¹ Dr. Cansu ÖZBAYER, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

² Emine YAĞCI, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

³ Dr. Hülyam KURT, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

Yazışma Adresi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Meşelik Yerleşkesi 26480 Odunpazarı, Eskişehir

Tel: 05547627571, e-posta: eminetsci@gmail.com

Geliş Tarihi: 15 Mayıs 2018; Kabul Tarihi: 13 Haziran 2018

Giriş

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), sıklıkla obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak gözlemlenen, temel olarak genetik yatkınlığı olan kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen ve giderek artan insülin direnci ve zamanla azalan insülin salınımının söz konusu olduğu kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya nüfusunun yaklaşık %5-10'u tip 2 diyabet hastasıdır. Son yayımlanan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası'na göre ülkemiz Avrupa ülkeleri arasında diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülkedir (1).

Obezite diyabetin de dahil olduğu birçok kronik hastalık için temel bir risk faktörüdür (2). Türkiye'de obezite düzeyi 1998 ve 2010 yılları arasında %22'den %31'e çıkmıştır. Şu anda yetişkin popülasyonunun üçte ikisi ya fazla kilolu ya da obezdir (3).

Kentleşme ve şehir yaşamı çerçevesinde gelişen yaşam tarzı değişiklikleri diğer etkenlerle beraber fazla kilolu ve obez bireylerin sayısında artışa neden olmakta ve bu artış da global diyabet sorununa belirgin olarak katkıda bulunmaktadır (1).

Yedi milyondan fazla bireyi etkileyen T2DM ve ilişkili metabolik hastalıklar (4) için yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini hedefleyen moleküler yolların belirlenmesi ülkemiz için büyük önem arz etmektedir.

Bu bölümde; immün süreçlerin ve özellikle sistemik inflamasyonun insülin direncini etkileyerek T2DM ve obezite gelişimine neden olabileceği göz önünde bulundurularak, T2DM-insülin direnci-inflamasyon ve obezite arasındaki ilişki ile ilgili veriler sunulmuştur.

Tip 2 Diyabet – İnsülin Direnci

T2DM periferik dokularda insülin direnci ve pankreatik β hücresi disfonksiyonu ile karakterizedir (5). İnsülin direnci sendromu; santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsülinemi içeren ve büyük damarlarda hastalık gelişme riskini artıran bir metabolik bozukluktur ve tip 2 diyabetin birincil karakteristik özelliğidir (6).

Besin alımına bağlı olarak artan kan glukoz seviyesi, pankreasın β hücrelerinden salınan insülin hormonunun glukozun hücrelere

alınmasını sağlamasıyla düşer. İnsülin direnci, pankreas tarafından salgılanan insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturamaması durumudur. Normalde insülinin başlıca görevi kan dolaşımındaki glukoz seviyesini düşürmektir. Ancak insülin direnci sendromunda vücut hücrelerinin insüline verdiği cevabın azalması veya cevabın olmaması nedeniyle kan glukozu düşürülemez. İnsülin direncini telafi etmek için, β hücreleri, çok fazla miktarda insülin üretir (hiperinsülinemi) ve kan şekeri düşürülmeye çalışılır (5).

İnsülin direnci varlığında, β -hücrelerinin insülin sekresyon yeteneği azaldıkça insülin yetmezliği gelişir, önce glukoz toleransı bozulur daha sonra tip 2 diyabet gelişir. Organizma ürettiği insüline yanıt veremez ya da kullanamaz. İnsülin direncinin mi yoksa β -hücre defektinin mi öncelikli olduğuna dair tartışmalar bulunsa da son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar insülin direncinin öncelikli anormallik olduğunu göstermektedir(7-9).

İnsülin Direnci ve İnflamasyon

İnsülin direncinin ana nedeni defektli insülin salgısı olmasına rağmen günümüzde inflamasyonun insülin direncini etkileyen önemli nedenlerden biri olduğu rapor edilmiştir (10,11).

Normal süreçlerde inflamasyon, immünolojik veya immünolojik olmayan her türlü zararlı, yabancı ve yıkıcı etkene karşı organizmanın verdiği doğal savunma yanıtıdır. Bu biyolojik yanıt, hücre hasarının nedenlerini ortadan kaldırmak ve zararlı etkenleri olduğu yerde sınırlı tutarak kontrol sağladıktan sonra, hücre hasarı sonucu oluşan nekrotik hücreleri ve dokuları ortamdaki uzaklaştırarak dokunun yeniden yapılanmasını ve iyileşmesini başlatır (12). Ancak inflamasyon, kişinin kendi dokularına karşı geliştiğinde, yeterince kontrol edilemediği durumlarda veya kronik inflamasyon geliştiğinde diyabet, obezite ve kanserin de içinde bulunduğu çeşitli patolojiler ortaya çıkmaktadır (13-15).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişkiye yapılan vurgu dikkati çekmekte olup, tip 2 diyabet ve obezite patogeneğinde aktive olmuş inflamatuvar cevabın önemli yere sahip olduğu, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin β hücre ölümüne ve

kronik hiperglisemiye neden olduğu belirtilmektedir (16,17).

Moleküler Temelleri

Normal süreçte insülin sinyal yolağında insülin, insülin reseptörünü aktifleştirerek etki eder. İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesindedir. İnsülinin bağlanmasıyla önce otofosforilasyona uğrar, daha sonra insülin reseptör substrat (IRS)-1 proteinini tirozinler üzerinden fosforiller. Bu yolla aktifleşen IRS-1 insüline özgü sinyal yollarını uyarak hücresel yanıtların ortaya çıkmasını sağlar.

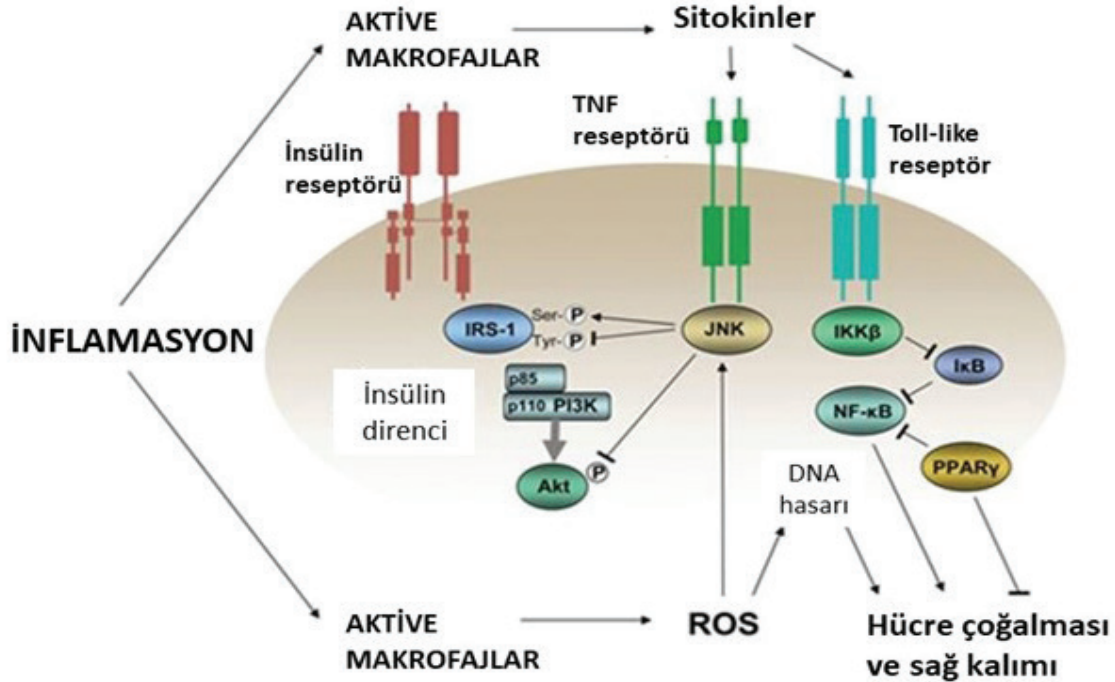
Kronik inflamasyon meydana geldiğinde, dokulardan aşırı miktarda TNF- α salgınır ve bu da hedef dokulardaki NF- κ B ve MAPK gibi inflamatuvar kinazları aktifleştirir. Bu kinazlar, IRS-1'in serin fosforilasyonuna neden olarak tirozin fosforilasyonunu engeller. Tirozinlerden değil serinlerden fosforillenen IRS-1 aktifleşemez ve bu yolla sinyal iletimini baskılar. Dolayısıyla dolaşımda normal seviyede insülin olmasına rağmen, insülin reseptörlerde cevapsızlık meydana geldiğinden insülin direnci gelişir (Şekil 1) (18).

İnflamasyon ve insülin direnci arasındaki en önemli bağ adipoz dokudur. Bilindiği gibi adipoz doku aslında endokrin bir organdır ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımından sorumludur. Bu sitokin ve kemokinler insülin hassasiyetini ve insülin etkisini engeller. Bu nedenle obezite ve yüksek yağlı beslenme inflamasyonun tetiklenmesinde önemli rol oynar. Özetle, yüksek yağ kitlesi veya yüksek yağlı diyet ile beslenme inflamasyon ile ilişkili olarak insülin direnci ve tip 2 diyabete neden olur (16,20-22).

Ayrıca insülinin, insanlarda TNF- α , IL-6, MCP-1 ve C reaktif protein (CRP) gibi önemli inflamatuvar düzenleyici seviyelerini önemli ölçüde azalttığı ve insülinin anti-inflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (23). Bu çalışmalar, anti-inflamatuvar mekanizmanın, antidiyabetik süreçte rol oynayabileceğini, ayrıca T2DM'nin inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermiştir (22,23).

Obezite ve İnflamasyon

Obezite, vücutta birçok endokrin ve metabolik fonksiyonu bulunan yağ dokusunun normalden fazla



Şekil 1. İnflamasyonda insülin direnci, hücre çoğalması ve sağkalımının eş zamanlı indüklenmesi.

Bağışıklık sisteminin aktive edilmiş hücreleri, NF- κ B aracılığıyla hücre çoğalması ve sağkalımını, JNK aracılığıyla insülin direncini indükleyen sitokinler ve ROS'un salınmasını sağlar. Pozitif etkiler oklarla ve önleyici etkiler biten çizgilerle gösterilmiştir (19).

olması sonucu ortaya çıkan, fizyolojik, organik, sistemik, hormonal, metabolik, estetik, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilen bir hastalıktır (24).

Obezite ile meydana gelen inflamasyon, insülin duyarlılığında değişmeye neden olarak diyabet için sorumlu bir başlangıç faktörü olabilir (25).

Obezitede inflamasyon öncelikle adipoz doku aracılığı ile meydana gelir. Beden yağ miktarı aşırı olan kişilerde adipoz doku tarafından fazla miktarlarda TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır ve bunlar karaciğerde CRP üretimini uyarak kronik inflamasyonu tetikler (25,26). Artan vücut kitle indeksi ile beraber artan inflamasyon mediyatörlerinin salınımı da, obezitenin istenmeyen sonuçlarına neden olmaktadır (25).

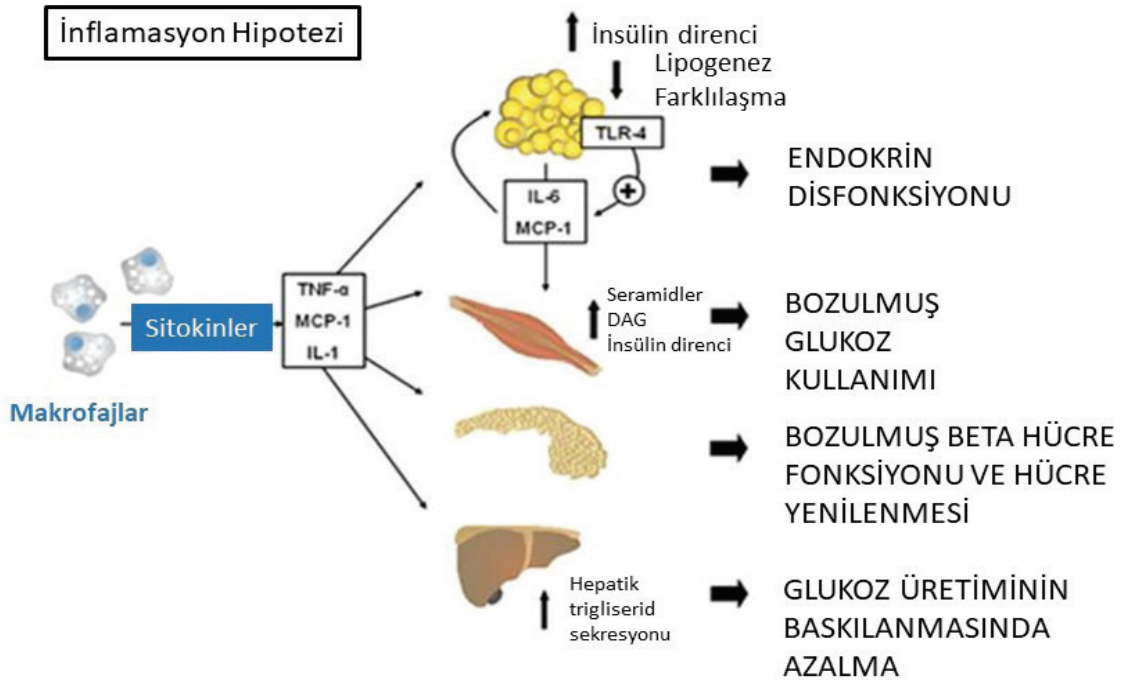
“İnflamasyon hipotezi”, aynı zamanda obezitenin, yağ dokusunda makrofajların geçişini sağlayarak inflamatuvar moleküller ürettiği, insüline duyarlı dokular ve β hücrelerinde patolojik değişiklikler yaptığı ve bu sayede kronik inflamasyona neden olduğunu ileri sürmektedir (Şekil 2) (27).

İkinci bir durum ise, kronik makro besin alımının obezitede pro-inflamatuvar süreci tetiklemesidir. Aşırı miktarda glukoz, doymuş serbest yağ asidi ve lipid içeren diyetle beslenmenin kemokin ve sitokin üretimini indükleyerek inflamasyon gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (16).

Potansiyel olarak zararlı lipid bileşenleri ve metabolitleri, karaciğer ve β -hücreleri gibi periferik hücreler üzerinde sitotoksik etkiler gösterebilir, böylece fonksiyon, hayatta kalma yeteneği ve rejenerasyonlarını zayıflatabilir.

“Adipokin hipotezi” olarak adlandırılan üçüncü bir durum da, beyaz yağ hücrelerinin bir endokrin organ olarak işlev görmesini, otokrin ve parakrin fonksiyonlu çeşitli hormonlar salgılamasını ifade eder. Obezitedeki yağ depolarının genişletilmesinin bu endokrin faktörlerin işlevsiz sekresyonuna neden olması, insülin hedef dokuların metabolik olarak bozulmasına ve nihayetinde insülin üreten β hücrelerinin işlev bozukluğuna yol açar (27).

Obezite durumlarında, yağ dokusu sürekli bir metabolik stres halindedir; bu durum, makrofajların



Şekil 2. “İnflamasyon hipotezi”. Obeziteye bağlı kronik inflamasyonun patofizyolojisi ve periferik insülin direnci. DAG, diasilgliserol; IL-1, interlökin-1; MCP-1, monosit kemotaktik protein-1; TNF- α , tümör nekroz faktörü alfa; Toll benzeri reseptör 4, TLR-4 (27).

birikmesine yol açan stres ve inflamasyon yanıtının aktivasyonu ile sonuçlanır.

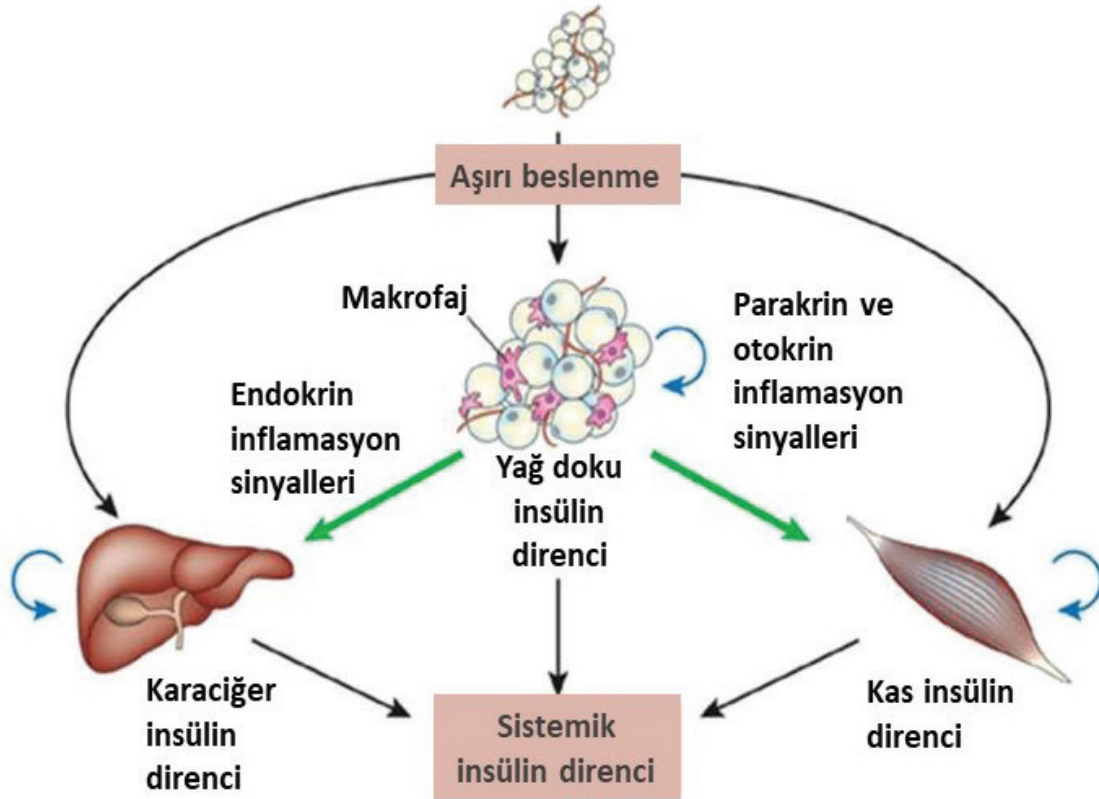
Bu durumda, adipositler adipoz dokudaki proinflamatuvar durumu artırmak ve lokalize insülin direncine neden olabilmek için parakrin veya otokrin şekilde hareket edebilen sitokinler, adipokinler ve serbest yağ asitlerini serbest bırakırlar. Yağ dokusu, aynı zamanda bu sitokinler, adipokinler ve serbest yağ asitlerinin karaciğer ve kaslara gittiklerinde insülin duyarlılığını düşürebilecekleri bir endokrin organ olarak hizmet eder. Yağ dokusundan türeyen faktörlere ek olarak, stres ve inflamatuvar sinyaller, karaciğer ve kas içinde bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve bu organlarda lokal insülin direncine neden olabilir (Şekil 3) (28).

Aynı zamanda çalışmalarda, obezitede artan insülin direncinden de adipoz doku tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinlerin sorumlu olduğu belirtilmekte ve obezitenin kronik inflamatuvar bir patoloji olduğu da doğrulanmaktadır (29,30).

Özetle kronik inflamasyon;

- 1) İnsülin direncinin oluşumuna neden olur.
- 2) İnsülin direnci varlığında, β -hücrelerinin insülin sekresyon yeteneği azaldıkça insülin yetmezliği gelişir, önce glukoz toleransı bozulur daha sonra tip 2 diyabet gelişir.
- 3) Obezitede yağ dokusundan makrofajların geçişi kolaylaşır ve inflamatuvar moleküller üretilir, bu da insüline duyarlı dokular ve β hücrelerinde patolojik değişiklikleri tetikleyerek kronik inflamasyona neden olur.

Bu bilgilere dayanarak bu bölüme kadar insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezitenin kronik inflamasyondan ve aynı zamanda birbirlerinden direkt olarak etkilenen patolojiler olduğu ile ilişkili literatür verileri sunulmuş olup, derlememizin bundan sonraki bölümünde bu süreçlere etki eden fonksiyonel genler ve protein aileleri hakkındaki verilere yer verilecektir.



Şekil 3. Obeziteye indüklü inflamasyon ve streste sistemik insülin direncinin gelişimi.

Temel İnflamasyon Üyeleri

Kemokinler

Kemokinler, 8-12 kD moleküler ağırlığına sahip protein yapıda moleküller olup inflamasyonda ve enfeksiyonlara karşı konakçı cevabında lökositlerin dokulara yerleşimini kontrol etmektedir. Ayrıca kemokinler, inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve kök hücrelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir. Kemokinler ayrıca, lökosit-endotelial hücre ilişkilerinde, T ve B hücre matürasyonunda, immün denetim, tolerans ve immünitinin oluşumunda, T-B hücre iletişimde ve primer immün cevabın oluşmasında etkin olmaktadır.

İnflamasyon sürecinde kemokinlerin sekresyonunda artış gözlenmektedir. İnflamasyonda birçok dokuda (deri, beyin, eklem, akciğer, kan damarları, böbrek ve gastrointestinal sistem) kemokinlerin arttığı belirlenmiştir. Kemokin üretimi için en önemli uyarı proinflamatuvar sitokinlerdir (IL-1, LPS, TNF- α , IFN- γ , IL-4 ve viral enfeksiyonlar).

İnflamasyonla seyreden hastalıklarda kemokinlerin önemli görevleri bulunmaktadır. Kemokinler, lökositlerin kandan dokuya geçişini ve lökositlerin inflamasyonlu bölgede birikerek aktive olmalarını sağlar (31,32).

Normal fizyolojik yanıtta lökositlerin bu bölgeye gelmesiyle, toksik reaktif nitrojen ve oksijen ara ürünleri ile matrix metalloproteinazlar (MMPs), serin ve sistein proteazlar gibi çeşitli proteazların salınmasına neden olurlar. Bu moleküller enfeksiyon ajanlarını yok eder ve zedelenen dokuların uzaklaştırılmasını sağlayarak zedelenme bölgesini tamir için temizlerler. Ancak inflamatuvar mekanizmaların uyarılmasının uzaması ciddi doku hasarına neden olur (13).

Sitokinler

Sitokinler hücrel düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranır ve belli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücrel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücrel reseptörlerine bağlanırlar. Diğer sitokinler daha lokalize olmuş etkiler gösterirler. Bunlar otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin

aynı hücre üzerine etkisi) ve parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi) etkilerdir. Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırma sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere etki mekanizmalarına dayanmaktadır. Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır:

1) Büyüme faktörleri (Epidermal büyüme faktörü, EGF; Platelet orijinli büyüme faktörü, PDGF; insülin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1; İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, IGF-2; Sinir büyüme faktörü, NGF vb.)

2) Lenfokinler (interlökin-1 α , IL-1 α ; IL-1 β ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15)

3) Koloni sitimüle eden faktörler (Granülosit/makrofaj koloni sitimüle eden faktör, GM-CSF; Granülosit-CSF; Multi-CSF; Eritropoietin, EPO; Lösemi inhibitör faktör, LIF)

4) Transforme edici büyüme faktörleri (TGF- α ; TGF- β)

5) Tümör nekroz faktörleri (TNF- α ; TNF- β)

6) İnterferonlar (IFN- α ; IFN- β ; IFN- γ) [33].

İnterlökinler

Aşağıda inflamasyonla ilişkili rolleri olduğu bilinen bazı interlökin ailesi üyeleri tanımlanmıştır:

İnterlökin-1 (IL-1) ailesi üç farklı proinflamatuvar sitokin içerir. Bunlar; IL-1 alfa (IL-1A), IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1A kodlayan gen, kromozom 2'de (q14.2) lokalize olmuştur. IL-1 inflamatuvar özelliklere sahiptir ve akut inflamasyonda görev alırlar [34]. Bu nedenle; T2DM ve obezite gibi inflamatuvar hastalıklarda rol oynayabilir. IL-1A, nükleer faktör kB (NFkB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlayan düzenleyici bir sitokindir (35).

İnterlökin 6 (IL-6), B-hücresi farklılaşma faktörü olarak da tanımlanır ve bağışıklık yanıtı, hematopoez ve inflamasyonu düzenleyen çok fonksiyonlu bir sitokin olarak bilinmektedir. IL-6, diğer sitokinlere benzer sarmal bir yapıya sahiptir. IL-6 reseptörü ve diğer pek çok sitokin reseptörü

yapısal olarak benzerdir ve sitokin reseptörü süper ailesini oluştururlar. IL-6 üretiminin artmasının çeşitli otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde ve kronik inflamatuvar proliferatif hastalıklarda rol oynayabileceği belirtilmektedir (36).

Sitokinlerin IL-10 ailesi dokuz üyeden oluşur. Bunlar; IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 ve daha uzaktan ilişkili IL-28A, IL-28B ve IL-29'dur. Bu sitokinler, çeşitli enfeksiyonlar sırasında, özellikle epitelyal hücrelerden, çeşitli konakçı savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktadır. IL-10 familyası sitokinleri, doku epitel tabakalarının bütünlüğünü ve homeostazını korumak için gereklidir. Bu ailenin üyeleri, viral ve bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu hasarı sınırlandırmak için doku epitelinden doğuştan gelen bağışıklık yanıtını destekleyebilir. Bu sitokinler, enfeksiyon veya enflamasyonun yol açtığı yaralarda doku iyileştirme işlemi kolaylaştırabilirler. Son olarak, IL-10'un kendisi proinflamatuvar yanıtları bastırabilir ve inflamasyonun neden olduğu doku hasarlarını sınırlayabilir. Bu nedenle, IL-10 ailesindeki sitokinler birçok bulaşıcı ve inflamatuvar hastalıkta önemli işlevlere sahiptir (37).

İnterferonlar

İnterferonlar, 3 alt kategoriye ayrılabilir. Tip I interferonlar, insanlarda 13 homolog alt türe sahip IFN- α , tek bir IFN- β , ve diğer daha az karakterize edilmiş interferon alt tipleri (IFN- ϵ , IFN-t, IFN-k, IFN-v, IFN-d ve IFN-z). Bunlardan IFN- α ve IFN- β en iyi tanımlanmış interferonlardır. Enfeksiyon sonucu çok sayıda hücre tipinde indüklenirler (38).

IFN- γ , tek tip II interferondur, yapısal olarak tip I ve III interferonlardan farklıdır ve IFN- γ reseptörü olarak tanımlanan farklı bir reseptör aracılığıyla uyarılır (38). IFN- γ , antiviral aktivite, majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) ekspresyonunun güçlendirilmesi, T ve natural killer (NK) hücrelerin stimülasyonu gibi pleiotropik fonksiyonlara sahip tipik bir proinflamatuvar sitokindir. IFN- γ , çeşitli organların kronik inflamatuvar hastalıklarında önemli roller oynamaktadır (39).

Diğer inflamasyon üyelerine ait bilgiler de bu bölümde sunulmaktadır:

MAP-kinazlar

Mitojenle aktive protein kinazlar (MAPK), inflamatuvar cevapların, doğal immün yanıtların önemli modülatörleridir. İnflamatuvar sinyallerin yanı sıra MAPK yolağı, TNF- α ile aktive olduğu bilinen ve NF- κ B'nin aktivasyonunda yer alan önemli sinyal molekülleri olan p38, ERK ve JNK'nin fosforilasyonu yoluyla aktive edilir (40).

Bakteriyel enfeksiyon karşı savunmada, bakterilerin tipik moleküllerini Toll benzeri reseptörler (TLR) ve Model (Pattern) tanıma reseptörleri (PRR) tanır. TLR4, reseptör dimerizasyonu yoluyla MAPK'ları ve NF- κ B 'yi bağlar ve bunlarla bağlantı kurar. Aktive edilmiş MAPK'lar ve NF- κ B sinyal yolunun bileşenleri, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırarak inflamasyonu düzenler (41).

Toll-like Reseptörler

Toll-like reseptörler (TLR), birçok patojene karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlayan bir grup transmembran proteinidir. İnsanlarda interlökin-1 reseptörünün (IL-1R) homologudur ve aynı zamanda adaptif immün cevabın da aktive olmasını sağlayarak konak immünitesinde çok önemli role sahiptir (42,43).

TLR'ler ayrıca, hücre hasarı ve nekroz üzerine salınan ve birçok otoimmün hastalıkta varlığı gösterilen endojen molekülleri tanıyabilmektedir. Bu nedenle, inflamasyon sırasında endojen TLR ligandlarının salınması ve dolayısıyla TLR sinyal yollarının aktivasyonu, otoimmün hastalıkları başlatan ve sürdüren bir mekanizma olabilir. TLR'lerin temel görevi, enfeksiyonları tanımak ve inflamatuvar mediyatörlerin sentezlenmesine ve bir bağışıklık tepkisinin indüklenmesine yol açan sinyal yollarını uyandırmaktır (44).

Günümüzde insanlarda TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ve 10 olmak üzere 10 adet TLR geni tanımlanmıştır. TLR3, 7 ve 8 viral kaynaklı RNA'ları, TLR9 viral kaynaklı DNA'yı; bakteriyel lipoproteinleri TLR1, 2 ve 6, lipopolisakkaritleri TLR4 ve flagellinleri TLR5 tanır (44).

Adipositlerde TLR4 sinyalinin uzun zincirli yağ asitleri ve LPS tarafından aktive edilmesi, NF-kB aktivasyonu ve dolayısıyla TNF- α , IL-1, IL-6, iNOS ve MCP-1 gibi inflamatuvar düzenleyici genlerin ekspresyonuna neden olur (45,46). Pro-inflamatuvar yolağın aktivasyonu da insülin direncine neden olur. Kronik inflamasyon, insülin sinyal yolağının anahtar bileşenleri ile doğrudan ilişkili olan sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla insülin duyarlılığını engeller. İnflamasyon, TLR ailesinin, özellikle TLR4'ün aktivasyonu yolu ile insülin hassasiyetini bozar (47).

TLR4, bir dizi kinaz yolağını ve transkripsiyon faktör aktivasyonunu indükleyerek patojenlere karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlar. TLR 4 sinyalizasyonunda MyD88 (myeloid differentiation protein 88) bağımlı yolak ve MyD88 bağımsız yolak üzere 2 yolak tanımlanmış olup, MyD88 bağımlı yolaklardaki sinyal kaskadları, pro-inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, eikosanoidlerin ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi doğal immünite etkenlerinin oluşumuna neden olur (47).

NF-kB (Nükleer Faktör kappa B)

NF-kB/Rel ailesinde NF-kB1 (p50 / p105), NF-kB2 (p52 / p100), p65 (RelA), RelB ve c-Rel bulunur. Bu ailenin çoğu üyesi homodimerize olabildiği gibi birbiriyle heterodimerler de oluşturabilirler. NF-kB'nin en yaygın bulunan aktif formu, gen indüksiyonu için gerekli transaktivasyon alanlarını içeren, bir p50 veya p52 alt biriminden ve p65'den oluşan bir heterodimerdir. Hem p50 hem de p65, fibroblastlarda yapısal IL-6 üretiminde rol oynamaktadır. P50 ve p65 heterodimerleri, insan monositlerinde IL-1 veya TNF- α ile inflamatuvar genlerin aktivasyonunda rol oynar ve bu etkiler, anti-inflamatuvar sitokin IL-10 tarafından bloke edilir. Ayrıca, çeşitli NF-kB proteinleri konakçıların bazı patojenlere karşı korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (48).

NF-kB yolağı, sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri de dahil olmak üzere proinflamatuvar genlerin sentezlenmesindeki rolü nedeniyle prototipik bir proinflamatuvar sinyal yolağı olarak düşünülmektedir (49).

Sonuç

Ülkemiz, Avrupa ülkeleri arasında diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülkedir. Ayrıca obezite insidansı her geçen yıl önemli artış göstermektedir. Dünya çapında olduğu gibi diyabet ve obeziteyi azaltmak ve önlemeye yönelik stratejilerin geliştirilmesi hem hasta maliyetleri hem de yaşam kalitesi açısından büyük önem arz etmektedir.

Son yıllarda immünite ve inflamasyon ile insülin direnci, T2DM ve obezite arasındaki ilişkinin vurgulandığı tekil çalışmalar bulunmakla birlikte bu alanda kapsamlı olarak temel immünite ve inflamasyon üyelerinin birlikte değerlendirilmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

Ayrıca her toplumun genetik alt yapısı, çevresel maruziyetleri ve sosyo ekonomik durumu (eğitim durumu, beslenme alışkanlıkları ve besin kalitesindeki farklılıklar) birbirinden farklı örüntüler içerisinde olacağından ülkemiz bazında da bu hastalıklarla ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, moleküler temelleri benzer olduğu düşünülen bu hastalıklar arasındaki temel bağlantının kurulması, potansiyel hedef genlerin hastalıklardaki rolünün belirlenmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aguirre F, Brown A, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas. 2013.
2. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. Qjm 2006; 99(9): 565-79.
3. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care 2002; 25(9): 1551-6.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology 2013; 28(2): 169-80.
5. Wang Y, Zhong J, Zhang X, et al. The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Journal of Diabetes Research 2016.

6. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.1091 pp.
7. Katz MJ, Ness SM. Diabetes Mellitus, Type 2. Wild iris Medical Education Available at: wildirismedicaleducation.com
8. Özbayer C, Kurt H, Yangı B. TLR4 ve TLR4 Sinyal Yolağındaki Genetik Varyantların İnsülin Direnci ve Diyabet Riski İle İlişkisi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2014; 5(2): 168-72.
9. Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Diabetes: Springer*; 2013. p. 42-50.
10. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(6): 465-76.
11. Rivas T, Lauro M, Grimes C, et al. Probing the Inflammatory Response Behind Diabetes and Obesity via the Biochemical Characterization of NOD1, an Innate Immune Receptor. *The FASEB Journal* 2015; 29: 559.40.
12. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 9th Ed. Elsevier Health Sciences; Illinois: 2012. p928.
13. Şentürk N. Kütanöz inflamasyon. *TURKDERM* 2013; 47(1): 28-36.
14. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 2003; 112(12): 1821-30.
15. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2002; 16(2): 217-26, 29; discussion 30-2.
16. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2014; 105(2): 141-50.
17. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(7): 1793.
18. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5(9): 3757-78.
19. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clinical Science* 2010; 118(5): 315-32.
20. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology* 2010; 316(2): 129-39.
21. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444(7121): 840-6.
22. Massaro M, Scoditti E, Pellegrino M, et al. Therapeutic potential of the dual peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α/γ agonist aleglitazar in attenuating TNF- α -mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes. *Pharmacol Res* 2016; 107: 125-36.
23. Dandona P, Ghanim H, Bandyopadhyay A et al. Insulin suppresses endotoxin-induced oxidative, nitrosative, and inflammatory stress in humans. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2416-23.
24. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E et al. Obezite ve inflamasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2005; 25(5): 636-41.
25. Hancı T, Türkön H, Aydoğdu AÇ et al. Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein (HSCR) ve Obezite İlişkisi. *Journal of Turkish Clinical Biochemistry* 2012; 10: 1-7.
26. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1): 29-35.
27. Chadt A, Scherneck S, Joost H-G et al. Molecular links between obesity and diabetes: "Diabesity". *Endocrinology Online Book*. Available at: <http://www.endotext.org/obesity/obesity11/obesityframe11.htm>
28. de Luca C, Olefsky JM. Stressed out about obesity and insulin resistance. *Nature Medicine* 2006; 12(1): 41-3.

29. Uludağ B. Vücut kitle indeksi ile inflamatuvar parametrelerin ilişkisi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, 2014.
30. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network* 2006; 17(1): 4-12.
31. Çağlar M, Kemokinler KE. Kemokin Reseptörleri ve İnflamasyon ANKEM Dergisi 2004; 18: 164-8.
32. Ota T. Chemokine systems link obesity to insulin resistance. *Diabetes & Metabolism Journal* 2013; 37(3): 165-72.
33. Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *Tr J of Biology* 1999; 23: 283-92.
34. Eser B, İslimye Taskin M, Hismiogullari AA et al. The effects of IL-1A and IL-6 genes polymorphisms on gene expressions, hormonal and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2016: 1-5.
35. Wolf JS, Chen Z, Dong G et al. IL (interleukin)-1 α promotes nuclear factor- κ B and AP-1-induced IL-8 expression, cell survival, and proliferation in head and neck squamous cell carcinomas. *Clinical Cancer Research* 2001; 7(6): 1812-20.
36. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2002; 13(4): 357-68.
37. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Ann Rev Immunol* 2011; 29: 71-109.
38. Labzin LI, Lauterbach MA, Latz E. Interferons and inflammasomes: Cooperation and counterregulation in disease. *J Allergy & Clin Immunol* 2016; 138(1): 37-46.
39. Ito R, Shin-Ya M, Kishida T, et al. Interferon-gamma is causatively involved in experimental inflammatory bowel disease in mice. *Clin & Exp Immunol* 2006; 146(2): 330-8.
40. Wang KS, Li J, Wang Z, et al. Artemisinin inhibits inflammatory response via regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Immunopharmacol & Immunotoxicol* 2016; 1-9.
41. Lai J-l, Liu Y-h, Liu C, et al. Indirubin inhibits LPS-Induced inflammation via TLR4 abrogation mediated by the NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Inflammation* 2016; 1-12.
42. Ve T, J Gay N, Mansell A, et al. Adaptors in toll-like receptor signaling and their potential as therapeutic targets. *Current Drug Targets* 2012; 13(11): 1360-74.
43. Browne EP. Regulation of B-cell responses by Toll-like receptors. *Immunology* 2012; 136(4): 370-9.
44. Drexler SK, Foxwell BM. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2010; 42(4): 506-18.
45. Kanczkowski W, Ziegler C, Zacharowski K, et al. Toll-like receptors in endocrine disease and diabetes. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15(1): 54-60.
46. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular medicine* 2008; 14(3-4): 222.
47. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and insulin resistance. *Gastroenterology research and practice* 2010; 2010.
48. Tak PP, Firestein GS. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *The Journal of clinical investigation* 2001; 107(1): 7-11.
49. Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2009; 1(6): a001651.