Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi
Sayı 20, S. 67-76, Aralık 2020
© Telif hakkı EJOSAT'a aittir
Derleme Makale



www.ejosat.com ISSN:2148-2683

European Journal of Science and Technology
No. 20, pp. 67-76, December 2020
Copyright © 2020 EJOSAT
Review Article

Aşırı Beslenmeye Bağlı Oluşan İnsülin Direncinin Biyokimyasal Gelişimi ve AMP-ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz (AMPK)'ın Fonksiyonu

Mustafa Yaman[1*], Cemalettin Kişmiroğlu[2], Halime Uğur[3], İsmail Belli[4], Bahtiyar Özgür[5]

[1*]İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0001-9692-0204)
[2] İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0002-9492-9069)
[3]İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0002-2932-4215)
[4] İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID 0000-0002-9546-0207)
[5]İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID 0000-0002-7147-3230)

(İlk Geliş Tarihi 31 Mayıs 2020 ve Kabul Tarihi 10 Ekim 2020)

(**DOI:** 10.31590/ejosat.746132)

ATIF/REFERENCE: Yaman, M., Kişmiroğlu, C., Uğur, H., Belli, İ. & Özgür, B. (2020). Aşırı Beslenmeye Bağlı Oluşan İnsülin Direncinin Biyokimyasal Gelişimi ve AMP-ile Aktive Edilmiş Protein Kinaz (AMPK)'ın Fonksiyonu. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (20), 67-76.

Öz

Aşırı beslenme ve obezitenin, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalığa neden olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci, glikozun kas ve diğer dokulara taşınmasında hücrelerin insülininin etkisine yanıt verme yeteneğinin azalması olarak tanımlanır. Obezitenin gelişmesiyle birlikte yağ dokusundan salınan esterlenmemiş yağ asitleri, gliserol ve proinflamatuar sitokinler insülin direncine neden olur. Özellikle MCP-1 ve TNF-α gibi sitokin ve kemokinler adipositlerde trigliseridlerin hidrolizine neden olur. Ortaya çıkan serbest yağ asitleri dolaşım yoluyla kas, karaciğer ve beta hücrelerine taşınır ve DAG, TAG ve seramid olarak depolanır. Bu yağ asitleri türevlerinin birikimi hem IRS'yi bloke ederek insülin direncine, hemde hücre içi enerji sensörü olan AMPK'nin aktivasyonunun azalmasına neden olur. AMPK'nin aktivasyonunun azalması sonucu glukoz taşıyıcı proteininin translokasyonu azalır ve insülin direnci gelişir. Bunun yanında, AMPK'nin aktivasyonunun azalması dokularda lipit birikimine, hücresel işlev bozukluklarına ve birçok kronik hastalığın gelişmesine neden olur. Egzersizin yanında metformin, AICAR ve TZDs gibi bazı farmasötik ilaçların hem lipit birikimini azalttığı hem de AMPK'nin aktivasyonunu artırarak insülin direncini engellediği bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, İnsülin direnci, AMPK, Sitokinler.

Biochemical Development of Insulin Resistance due to Excess Nutrition and the Function of AMP-Activated Protein Kinase (AMPK)

Abstract

Overnutrition and obesity are known to cause many chronic diseases such as insulin resistance, diabetes, and cancer. Insulin resistance is defined as a decrease in the ability of cells to respond to the effect of insulin in the transport of glucose to muscle and other tissues. With the development of obesity, nonesterified fatty acids, glycerol, hormones, pro-inflammatory cytokines released from adipose tissue are known to play a role in the development of insulin resistance. Especially cytokines and chemokines such as MCP-1 and TNFα cause hydrolysis of triglycerides in adipocytes, causing high levels of free fatty acids in circulation. These free fatty acids are then stored by the muscle and liver and beta cells again as DAG, TAG, and ceramide, blocking the IRS receptor causing its resistance. In addition, as a result of excessive fat nutrition, the accumulation of toxic lipid derivatives causes the inactivation of the intracellular energy sensor AMPK. Depending on the inactivation of AMPK, the glucose carrier protein (GLUT4) translocation decreases, and insulin resistance improves. Also, reduced activation of AMPK causes lipid accumulation in tissues, cellular dysfunctions, and, consequently, many chronic diseases. In addition to exercise, it is seen that some pharmaceutical drugs such as metformin, AICAR, and TZDs both reduce lipid accumulation and increase the activation of AMPK and prevent insulin resistance.

Keywords: Obesity, Insulin resistance, AMPK, Cytokines.

[*] Sorumlu Yazar: mustafayaman1977@gmail.com, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0001-9692-0204)

1. Giriş

Aşırı beslenme ve obezitenin, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalık için kritik risk faktörleri olduğu bilinmektedir (Jeon, 2016). İnsülin direnci, glikozun kas ve diğer dokulara taşınmasında hücrelerin insülininin etkisine yanıt verme yeteneğinin azalması olarak tanımlanır. İnsülin direnci obezite ile gelişir ve Tip 2 diyabetin başlangıcını haber verir. İnsülin direncine pankreasın beta hücrelerininin fonksiyon bozukluğu da eşlik ettiğinde kan glukoz seviyelerinin kontrol edilememe durumu ortaya çıkar. Beta hücrelerinin fonksiyonundaki anormallikler Tip 2 diyabetin gelişmesine neden olur (Reaven, 2002; Kahn ve Flier, 2000;Gizlici ve Çatak, 2019). Obezitenin gelişmesiyle yağ dokusundan salınan esterleşmemiş yağ asitleri, gliserol ve proinflamatuar sitokinler insülin direncinin oluşumuna yol açar (Khan vd., 2006). Bunun yanında diyetle aşırı glikoz ve dallı-zincirli amino asitlerin insülin sinyal yolaklarını inhibe ederek de insülin direncine neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu derlemede ilk olarak, insülin direncinin aşırı beslenme ile gelişimi üzerinde durulacaktır. Daha sonra ise insülin direncinin hücre içi enerji sensörü olan AMPK'nin mekanizmaları üzerine etkisi anlatılacaktır.

2. Obezite ile İnsülin Direncinin Gelişimi

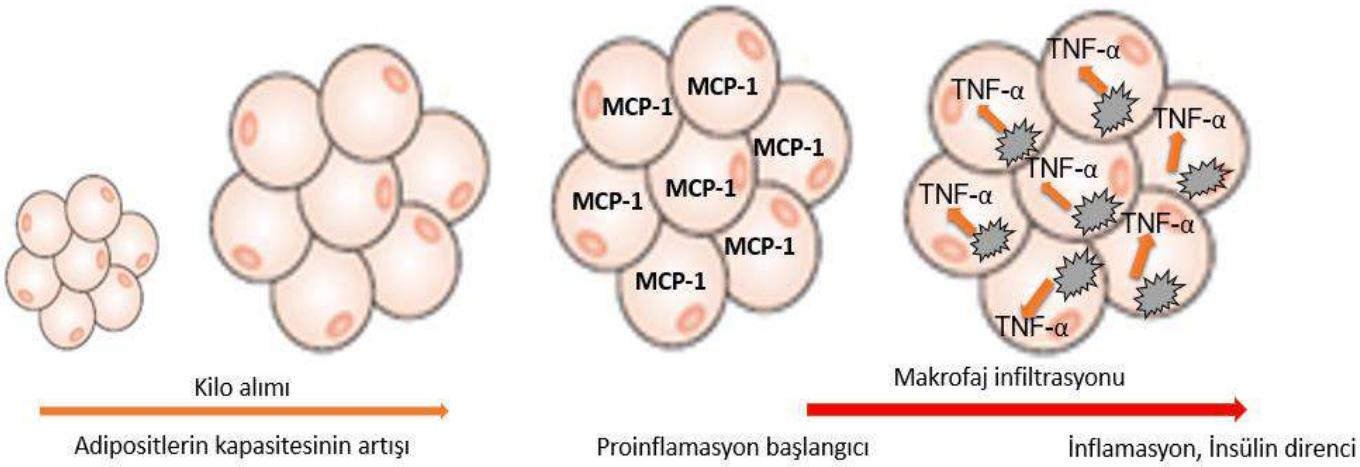
Obez bireylerin vücut yağ kütlesi normal bireylerden daha yüksek olduğundan dolaşımlarında yüksek seviyede serbest yağ asitleri bulunur. Bu nedenle obez bireylerde insülin direnci görülme sıklığı yüksektir (Savage vd., 2007). Yapılan çalışmalar, obeziteye bağlı olarak dolaşımda yüksek miktarda serbest yağ asitleri bulunmasının insülin direncine neden olduğunu göstermektedir (Boden, 1997; Kelley vd., 1993). Bu durumun aksine, antilipolitik ilaçların serbest yağ asidi seviyelerini azaltarak insülinin duyarlılığını ve kaslarda glikozun alımını arttırdığı bildirilmiştir (Santomauro v., 1999). Obez bireylerde kas gibi yağsız dokularda yağ asitlerinin birikmesi insülin direncine neden olabilmektedir (Perseghin vd., 1999; Krssak vd., 1999). Adipositlerin işlev bozukluğu adipokinlerin sekresyonunu etkileyeceğinden, insülin direnci oluşabilmektedir (Oral vd., 2002). Bireylerde vücut yağ kütlesinin normal sınırlar içerisinde olması, insülin duyarlılığını ve glikoz alımını arttırır. Adipoz dokulardan salgılanan leptin ve adiponektin gibi hormonlar hem vücut metabolizmasını hem de besin alımını düzenleyen nöroendeokrinlerin kontrolünde görev alır (Ahima ve Flier, 2000; Berg vd., 2002).

2.1. Adipositlerde Proinflamatuar Sitokin ve Kemokinlerin Oluşumu ve İnsülin Direncinin Gelişimi

Adipositlerde trigliseritlerin sentezlenmesi ve depolanmasının yanı sıra enerji ihtiyacına bağlı olarak triaçilgliseroller (TAG) serbest yağ asitlerine ve gliserole hidrolize olur (Rosen ve Spiegelman, 2006; Kalderon vd., 2000). Adipositlerde bulunan yağ asitlerinin açlık durumunda periferik dokular tarafından kullanılmasında dinamik bir denge söz konusudur. Yüksek kalori alımına bağlı olarak yağ asitlerinin salınımı ve kullanımında bu denge bozulabilmektedir. Açlık durumunda dolaşımdaki yağ asidi konsantrasyonu yaklaşık 0.4-0.8 mM'dir. Normal vücut yağ kütlesine sahip bireylerde kas hücreleri enerji ihtiyacına göre yağ asitleri depolardan alır ve mitokondride doğrudan ATP üretmek üzere kullanır. Vücut yağ kütlesi normal sınırlar içinde olan bireylerde insülin duyarlılığı yüksek olduğundan iskelet kasları tarafından glikoz alımı obez bireylere göre daha yüksektir. İştah metabolizmasının bozulması diyetle kalori alımını artırır, bu durum adipositlerin genişlemesine ve obezitenin oluşmasına neden olur (Şekil 1). Adipositlerin kapasitesinin artması, iştah kontrolünü düzenleyen leptin gibi endokrin hormonların fonksiyonlarını ve salınımlarını bozar (Christianson vd., 2007; Frayn vd., 1994). Adipositlerin kapasitesinin artışına bağlı olarak, Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) ve Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF-α) gibi protein yapısındaki adipokinlerin salgılanması artar (Sartipy ve Loskutoff, 2003;Curat vd., 2004). Proinflamatuar bir sitokin olan MCP-1, makrofajların dokuya göçünü ve infiltrasyonunu düzenleyen bir kemokindir. TNF-α ise anti-tümör ve bağışıklık fonksiyonlarına sahip bir proinflamatuar sitokindir (Zidi vd., 2010). TNF-α, yaralanma, enfeksiyon, anjiyogenez, apoptoz ve diğer fizyolojik süreçlere verilen yanıtta karmaşık bir role sahiptir (Borst, 2004;Bazzichetto vd., 2019). Normal vücut kütlesine sahip bireyler de yağ dokusundaki makrojaf oranı %5-10 arasında iken obez bireylerde bu oran %50'nin üzerindedir (Weisberg vd., 2003). Yüksek yağ kütlesine sahip obez bireylerde proinflamasyon faktörü MCP-1'in daha çok salgılandığı görülmektedir (Inouye vd., 2007). Bu sitokinler adipositlerde trigliseridlerin hidrolizine neden olacağından dolaşımda yüksek miktarda serbest yağ asitleri taşınır (Lagathu vd., 2006). Bu yağ asitleri kas, karaciğer ve beta hücreleri tarafından alınır ve tekrar uzun zincirli yağ asitlerinin ester formuna dönüştürülürek trigliserit olarak depolanır. Artan trigliserit miktarına bağlı olarak hücrelerin normal metabolik fonksiyonu bozulur (Unger, 2002). Yağ dokuları tarafından MCP-1 ve TNF-α'nın salgılanması insülin direncine ve inflamasyona neden olur (Unger, 1995; Guilherme vd., 2008).

2.2. Kaslarda İnsülin Direncinin gelişimi

Yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, obezitede görülen MCP-1 ve TNF-α'nın insülin direncine neden olduğu görülmüştür (Kanda vd., 2006; Uysal vd., 1997). Yağ dokularının kapasitelerinin büyümesine bağlı olarak, makrofajlar tarafından proinflamatuar TNF-α sitokini üretilir. Bu sitokinin üretimi için IKKβ–NF-κB (nükleer faktör (NF-κB (IκB) kinaz-β–NF-Kb) ve JNK–MAP4K4–AP1 (Jun N-terminal kinaz–mitojenikleştirilmiş protein kinaz -4– aktivatör protein-1) sinyal yolağı gereklidir. Yapılan bir çalışmada JNK1'in makrofajlardan ve diğer hücrelerden yok edilmesi, obezite kaynaklı inflamasyonları azaltarak yüksek yağlı diyet sonucu oluşan insülin direncine karşı koruma sağlamıştır (Solinas vd., 2007). Kaslarda insülin sinyal yollarındaki Ser/Thr protein kinazların serbest yağ asitleri tarafından fosforile edilmesiyle de insülin direnci oluşur (Kraegen vd., 2001). Bunun yanında TNF-α'nın da doğrudan insülin reseptör substratı'nın (IRS) sinyal yolunu zayıflatarak insülin direncine neden olabileceği belirtilmiştir (Bouzakri ve Zierath, 2007). TNF-α kaslarda MAP4K4 ve JNK kinazları aktive ederek insülin sinyal yolunu bloke eder ve glukoz taşıyıcı proteinin (GLUT4) sentezini durur. Yüksek yağlı diyetlerde JNK, IKKβ, protein kinaz Cθ (PKCθ), rapamycin complex-1 (mTORC1) ve p70 ribosomal/ribozomal S6 kinaz (p70S6K)'ın aktive edilmesiyle insülin sinyal yolları bozulur ve insülin direnci oluşur (Aguirre vd., 2000;Hirosumi vd., 2002).



Şekil 1. Kilo alımına bağlı adipositlerin kapasitesinin artışı ve makrofajların infiltrasyonu.

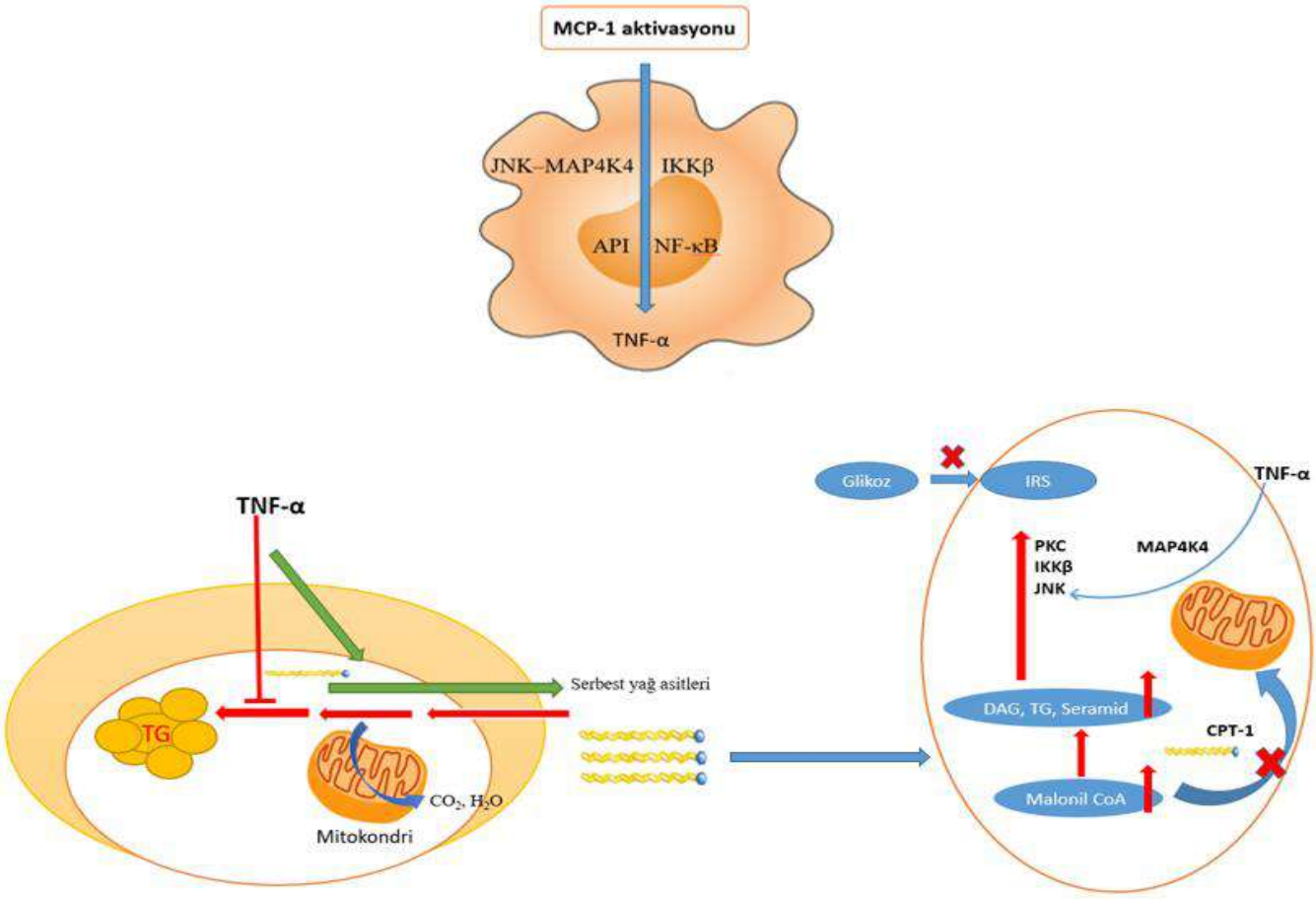
Kaslarda aşırı miktarda serbest yağ asitleri ve diaçilgliserollerin (DAG) birikmesi Protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder. PKC'nin aktivasyonu ile IRS1/2'nin, Ser/Thr yönünden fosforile edilmesiyle insülin sinyal yolları bloke olur ve insülin direnci gelişir (Şekil 2) (Griffin vd., 1999). Bazı farmakolojik ilaçların yüksek yağlı beslenme sonucu oluşan protein kinazların fosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncini azaltabileceği gösterilmiştir. Örneğin, obez farelere ve diyabetik bireylere yüksek miktarda salisilat verildiğinde IKKβ'nin aktivitesi inhibe olarak insülin duyarlılığı ve glukoz alımının arttığı görülmüştür (Yuan vd., 2001;Hundal vd., 2002). Dolaşımdaki serbest yağ asitleri, DAG ve yağ açil CoA tarafından Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) aktivasyonu ile insülin direnci oluşabilir (Suganami vd., 2007). TLR4 insülin reseptörünü (IRS1/2) Ser/Thr'in yönünden fosforile eder ve IRS inhibe olur. IRS'nin inbisyonu ile insülin sinyal yolları bozulacağından kaslara glukoz alımı azalır. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde TLR4 reseptörünün fonksiyonu inhibe olduğunda, kaslarda biriken serbest yağ asitlerinin neden olduğu insülin direncinin azaldığı bildirilmiştir (Tsukumo vd., 2007).

Diğer bir lipit metaboliti olan sfingolipid seramidin de insülin direncine neden olan bir diğer etken olarak görülmektedir. Seramidin biyosentezi palmitoil-CoA ve serin amino asitleri arasında olur. Görüldüğü gibi seramid biyosentezi uzun zincirli yağ asitlerinin varlığına bağlıdır (Shimabukuro vd., 1998). Doymuş yağ asitleri, glukokortikoidler ve TNF-α seramid biyosentezini artırmaktadır. Seramid insülin uyarı yolağındaki AKT/protein kinaz B (PKB)'yi inhibe etmesiyle insülin sinyal yolağını bozar ve hücrelere glikoz alımı düşer (Summers ve Nelson, 2005). Bazı farmasötik ilaçların seramid biyosentezini durdurduğu bildirilmiştir (Holland vd., 2007).

2.3. İnflamasyon ve Adipositlerin Fonksiyonu

Yağ dokusunda oluşan kronik inflamasyonda TNF-α gibi sitokinlerin aşırı üretimi, çoğunlukla makrofajların yanı sıra adipositler tarafından da yapılır. Birçok çalışma TNF-α'nın adipositleri önemli derecede etkilediğini ve insülin sinyalinin zayıflamasına ve adipogenezin inhibisyonuna neden olduğunu göstermiştir. TNF-α hem adipositlerin yapısını bozarak lipogenezi inhibe eder hem de insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncine neden olur. İnflamasyon sonucu oluşan sitokinler, lipogenezin önemli bir transkripsiyonel regülatörü olan nükleer hormon reseptörü "peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-γ (PPARγ)"yı inhibe eder ve böylece trigiliseridlerin sentezi ve depolanması durur (Imai vd., 2004). TNFα PPARγ'nın transkripsiyonuna, translasyonuna ve mRNA turnover sayısına etki ederek aktivasyonunu düşürür. Aynı zamanda TNFα, NF-κB'nin gen ekspresyonunu arttırarak IKKβ (for NF-κB) ve MAP4K4'yi aktive eder ve böylece PPARγ inhibe olur (Stephens vd., 1997). PPARγ aktivatörlerinden steroid reseptör ko-aktivatörü-2 (SRC-2) ve C-terminal bağlayıcı protein (CBP), adipogenezi ve enerji depolanmasını desteklerler (Feige ve Auwerx, 2007). Besin alımı ile birlikte yağ hücrelerinde insülin reseptörleri, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)–AKT/ PKB–phosphodiesterase-3 (PDE3) yolunu uyararak cAMP'yi inhibe eder. Açlık durumunda ise, katekolaminler adrenoreseptörleri aktive etmesiyle adenil siklaz aktive olur ve cAMP seviyesi artar. cAMP ise hormona duyarlı lipazın protein kinaz A (PKA)'ya bağımlı fosforilasyonunu düzenler. Aktif hale gelen hormona duyarlı lipaz trigliseridleri hidroliz ederek yağ asitlerine ve gliserole ayırır (Granneman ve Moore, 2008).

İnsülin karaciğerde lipogenezi arttırken adipositlerde ise hormona duyarlı lipazı inhibe ederek lipolizi azaltır (Engelking vd., 2004). Enerji ihtiyacı durumuna göre adipositlerden trigliseridler hidroliz olur ve dolaşıma serbest yağ asitleri ve gliserol verilir (Cooney vd., 2006). Adipositlerde metabolik bozuklar sonucu oluşan ve dolaşıma katılan serbest yağ asitleri, periferik dokularda Asetil-CoA karboksilaz (ACC) enzimi aracılığıyla malonil-CoA'ya dönüşür (Hardie ve Carling, 1997). Periferik dolularda malonil-CoA seviyenin artışına bağlı olarak karnitin palmitoil-CoA transferaz-1 (CPT-1) enziminin inhibe olmasıyla yağ asitlerinin mitokondriye girişi engellendiğinden, yağ asitlerinin beta oksidasyonu gerçekleşmez (McGarry, 2002). Yağ asitlerinin karaciğerde ve diğer dokularda birikmesi, insülin direncine ve insülin direnci ile ilişkili metabolik hastalıklara neden olur (Ruderman vd., 1999). Periferik dokularda malonil CoA sentezine bağlı olarak artan uzun zincirli yağ asitleri, DAG, trigliseritler ve seramidin'in dokularda birikimi, PKC ve NFkB'un aktivasyonundaki değişiklikler, oksidatif strese neden olur. Oluşan oksidatif stres sonucu aktive olan JNK ve IKK, IRS reseptörünü (IRS serin 485, 491) fosforile ederek durdurur ve böylece kas, adipoz ve diğer dokularda insülin direnci gelişir (Ruderman vd., 1999; Kraegen vd., 2006).



Şekil 2. Obeziteye bağlı olarak adipositlerde TG'lerin hidrolizi ile oluşan serbest yağ asitleri ve kaslarda insulin direncinin oluşum mekanizması.

3. AMPK /Malonil CoA ve İnsülin Direncinin Gelişimi

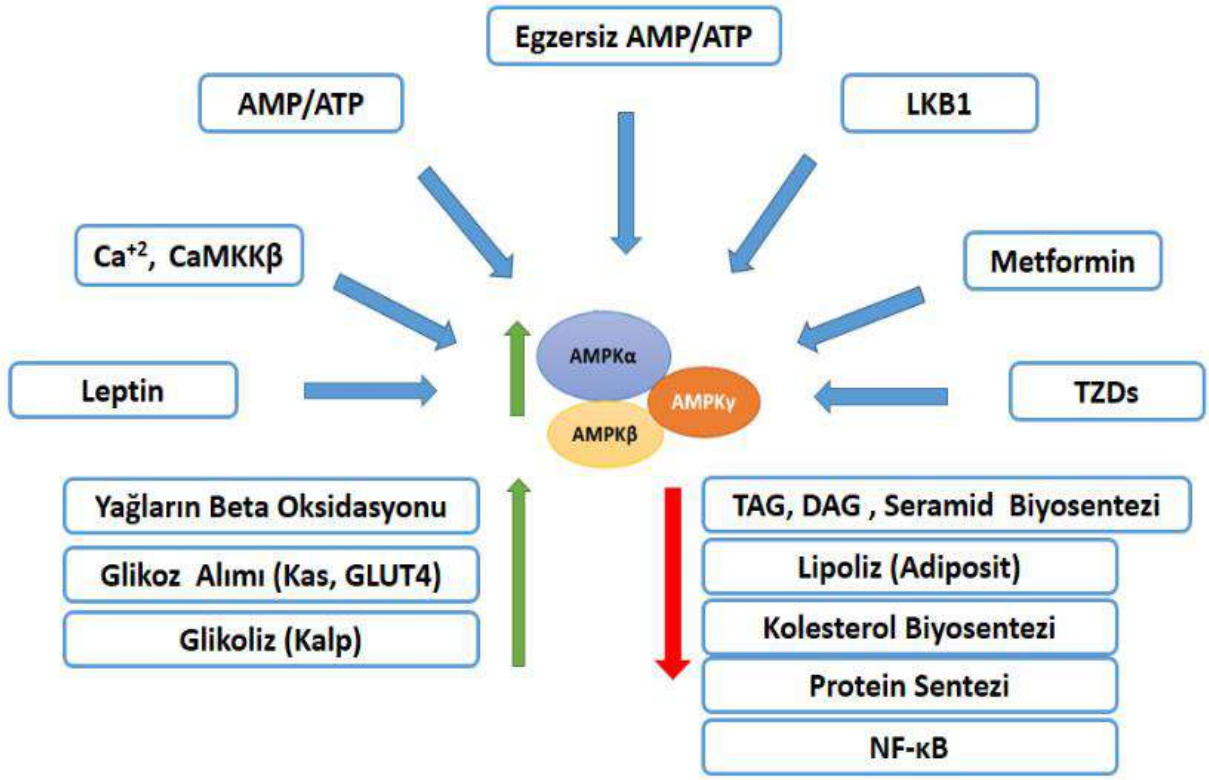
3.1. AMPK'nin Fonksiyonu

Bir serin/treonin kinaz enzimi olan AMPK (5′-adenosine monophosphate (AMP)-ile aktive edilmiş protein kinaz) katalitik α alt birimi ve düzenleyici β ve γ alt birimlerinden oluşur. AMPK hücre içi enerji gereksinimini AMP/ATP oranına göre düzenler. AMPK'nin aktivasyonu AMPK'nin α alt biriminde bulunan Thr172'ün fosforilasyonu ile başlar. Enerji tüketimine bağlı olarak AMP/ATP oranı arttığında AMP AMPK'yi uyarır ve ATP üretmek üzere ya depo enerji kaynaklarını kullanır ya da diyetle almış oluğumuz besinlerden enerji üretimi başlar (Şekil 3). AMPK'nin aktivasyonu egzersiz sonucu oluşan AMP, LKB1 ve hücre içi kalsiyum yoğunluğuna bağlı olarak CaMKKβ (Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase β)'nin uyarılması ile de olur. Karbonhidrat metabolizmasında AMPK, insülinden bağımsız bir şekilde hücresel glikoz alımını düzenler. AMPK, glikoz taşıyıcıları olan GLUT1 (kan, beyin ve böbrek) ve GLUT 4'ün (kas ve yağ dokusu) translokasyonunu arttırarak hücresel glikoz alımını sağlar (Hardie ve vd., 2001;Belli ve Yaman, 2020). AMPK'nin aktivasyonu ile karaciğerde lipit sentezi durur ve ATP üretmek üzere yağların beta-oksidasyonu başlar. AMPK aktive edildiğinde lipit sentezinde görevli olan Asetil-CoA karboksilaz 2 (ACC2) ve kolesterol sentezinde görevli olan 3-Hidroksi-3-Metilglutaril CoA (HMG-CoA) enzimleri inhibe olur. Bunun yanında AMPK'nin aktivasyonu ile mTOR inhibe edilir ve protein sentezi durur. Ayrıca AMPK'nin aktivasyonu ile otofaji aktive edici kinaz 1 (ULK1) aktive edilir (Kişmiroğlu ve ark.,2020). Görüldüğü gibi AMPK aktivasyonu ile anabolik reaksiyonlar inhibe olurken katabolik reeaksiyonlar aktive olur. AMPK'nin aktivasyonunun artması ile dokularda lipit birikimi, hücresel işlev bozuklukları, insülin direnci ve birçok kronik hastalığın gelişmesi önlenecektir.

3.2. AMPK /Malonil CoA ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, pankreatik beta hücrelerinin bozukluğu ve tip 2 diyabet gibi birçok metabolik hastalığın AMPK ile malonil CoA arasındaki sinyal bozukluklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bozuklukların dokularda lipit birikimine ve hücresel işlev bozukluklarına neden olduğu varsayılmaktadır. Farmasötik ilaçların AMPK aktivasyonunu arttırarak malonil CoA seviyesini düşürdüğü ve böylece birçok kronik hastalığın azaldığı bildirilmiştir (Ruderman ve Prentki, 2004). Klinik çalışmalar da pankreas, kas ve karaciğer hücrelerinde TGA miktarının artması ile insülin direnci ve hiperglisemi arasında bir korelayon olduğu gösterilmiştir (Ruderman vd., 1999).

Malonil CoA, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasından sorumlu CPT I'in allosterik bir inhibitörüdür (Ruderman ve Prentki, 2004). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada egzersize bağlı olarak yağ asitlerinin sentezinden sorumlu asetil CoA karboksilaz (ACC)'ın fosforilasyonu ile



Şekil 3. AMPK'nin aktivatörleri ve metabolizmadaki fonksiyonları.

aktivitesinin azalması sonucu, malonil CoA seviyesinin düştüğü görülmüştür (Kraegen vd., 2006). ACC'nin fosforilasyonunun ise AMP/ATP oranına bağlı olarak AMPK tarafından yapıldığı bildirilmiştir. Bunun yanında AMPK'nin malonil CoA dekarboksilazı aktive ettiği ve böylece malonil CoA seviyesinin de azaldığı görülmüştür (Ruderman vd., 2003).

Dokularda aşırı miktarda DAG, malonil CoA ve TG birikmesi PKC'nin aktivasyonuna neden olacağından IRS fosforile edilir ve insülin direnci oluşur. Ayrıca, TGA'nın beta hücrelerinde birikmesi toksititeye neden olmaktadır. Metformin ve TZDs gibi ilaçların yanında adiponektin ve leptin gibi hormonlarında AMPK'yı aktivite ettiği ve insülin direncini azalttığı bildirilmiştir (Ruderman vd., 1999). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada AICAR ve egzersizin malonil CoA birikimini dokularda azalttığı ve buna bağlı olarak insülin direncinde azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, malonil CoA birikiminin azalmasıyla kaslarda yağ kütlesi artışının engellendiği ve buna bağlı olarak obezitenin azaldığı görülmüştür (Winder vd., 2000) Glikoz ve doymuş yağ asitleri miktarının kronik olarak artışı, beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğuna ve apoptozuna neden olmaktadır (El-Assaad vd., 2003). AMPK'nin α2 alt birimininin inhibisyonu NF-kB tarafından yapılmaktadır. Bu inhibisyonun egzersiz ve adiponektinin yanı sıra metformin ve TZDs gibi ilaçlar ile engellendiği bildirilmiştir (Ruderman ve Prentki, 2004).

4. Karaciğer Yağlanması ve İnsülin Direnci

Karaciğerde aşırı miktarda TG birikmesinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı oluşturduğu (NAFLD) ve Amerikan toplumun yaklaşık %20'sinin bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. NAFLD daha sonra non-alcoholic steatotic hepatitis (NASH) hastalığına dönüşmektedir. NASH hastalığının gelişimi ile birlikte mitokondriyal bozuklukların, siroz ve kanserin yanı sıra hücre sitokinlerinin artmasıyla inflamasyonlar da ortaya çıkmaktadır (Neuschwander-Tetri ve Caldwell, 2003). Aşırı karaciğer yağlanmasına bağlı olarak oluşan NAFLD ve NASH Tip 2 diyabetliler ve obez bireylerde daha çok görülmektedir. Bu bireylerin genel olarak tümünde insülin direncinin de bulunduğu bildirilmiştir. NAFLD ve NASH'ın tedavisinde AMPK/malonil CoA arasındaki ilişki esas alınmaktadır. Diyet, egzersiz, leptin, adiponektinin yanı sıra metformin ve TZDs gibi sentetik ilaçlar ile malonil CoA sentezi durdurulmaktadır (Neuschwander-Tetri ve Caldwell,2003;Ruderman ve Prentki, 2004).

Kas ve karaciğerde glukoz yoğunluğunun artışı üzerine yapılan bir çalışmada AMPK'nin seviyesinin azaldığı ve insülin direncinin oluştuğu görülmüştür. Glukoz artışına bağlı olarak kas ve karaciğerde malonil CoA, DAG ve TAG düzeylerinin artışının AMPK'nin fosforilasyonunu engellediği bildirilmiştir (Ruderman ve Prentki, 2004). DAG'ın kaslarda AMPK'nin α-2 izoformunu, karaciğerde ise α-1 izoformunu inaktive ettiği görülmüştür. Bunun yanında malonil CoA, NF-κB ve oksidatif stresin AMPK'nin aktivasyonunu azalttığı da bildirilmiştir. Görüldüğü gibi tüm bu faktörler insülin direncine neden olmaktadır.

5. Hormonlar ve İnsülin Direnci

Adipositler dolaşıma serbest yağ asitleri sağladığından dolayı insülin direncine katkıda bulunur. Yağ dokusunda bulunan leptin ve adiponektin insülin hormonunun düzenlenmesinde görev alır. Bu iki hormonda AMPK'nin aktivasyonuna katkı sağlar (Yamauchi vd., 2002). Yağ dokusunda bulunan AMPK, izoproteronol (Moule ve Denton,1998) ve adiponektin (Wu vd., 2003) tarafından aktive edilir. Yağ dokusunda AMPK aktif olduğunda TAG'ler oksidasyona uğrar. Hipotalamusta ise AMPK aktivasyonu ya da inhibisyonu ile besin alımı düzenlenir. Adipositlerden salgılanan leptin ve adiponektin hormonları hipotalamusta AMPK'nin aktivasyonunun engelleyerek beslenmeyi teşvik eden AgRP ve NPY gibi nöropeptitlerin ekspresyonunu azaltırken, CART ve POMC gibi beslenmeyi inhibe edici nöropeptitlerin ekspresyonunu arttırır (Ruderman ve Prentki, 2004). Görüldüğü gibi hipotalamik AMPK aktivitesinin kontrol edildiği mekanizmaların anlaşılması, obezite gibi besin alımı ile ilgili bozuklukların tedavisi için etkili beslenme stratejilerinin geliştirilmesinde çok önemlidir.

6. Aşırı Glikoz, Yağ Asitleri ve Dallı Zincirli Amino Asitlerin Alımı, İnsülin Direnci ve AMPK

Aşırı besin alımı birçok dokuda insülin direncine neden olmaktadır. Glukoz, yağ asitleri ve dallı-zıncirli amino asitler yönüden zengin beslenme AMPK'nin aktivasyonunun azalması ile sonuçlanmaktadır Aşırı besin alımının yanında AMPK'nin aktivasyonu çok sayıda hormon ve inflamatuar sitokinler tarafından da azaltılabilmektedir. Egzersiz ve bazı farmasötik ilaçlar AMPK'yi aktive ederek kan glukoz seviyesini düzenler ve insülin direncini kontrol ederler (Coughlan vd., 2013).

Aşırı yağlı beslenmeye bağlı olarak toksik lipit türevleri olan DAG ve seramidler kaslarda birikir (Amati, 2012). Diyette alınan doymuş bir yağ asidi olan palmitat, seramid sentezine neden olur. DAG ve seramidin her ikisinin de birikimi sonucu dokularda lipotoksiteye bağlı insülin direnci gelişir (Şekil 4). Yüksek palmitat PP2A fosfataz enziminin aktivitesini arttırmasıyla AMPK'nın Thr172'deki fosforilasyonunu engeller. Görüldüğü gibi diyetle yüksek miktarda doymuş yağ asitlerinin alımı AMPK aktivitesini azaltmaktadır (Wu vd., 2007). PP2A'nın aktivasyonunun artması, insülin sinyal yolunda AKT'nın fosforilasyonunu engellediği düşünülmektedir (Cazzolli vd., 2001). Bunun yanında lipid birikimene bağlı olarak PP2A ve PKC izoformlarının aktivasyonunun artması ile AMPK'nin aktivasyonunun düştüğü ve insülin direncinin geliştiği bildirilmektedir (Kodiha ve Stochaj, 2011). Bu mekanizmanın ise PP2A ve PKC'nin aktivasyonunun artması ile AMPK'nin ser 485/491 kısmının fosforile edilerek, AMPK'nin aktivasyonunun engellenmesiyle oluştuğu düşünülmektedir.

İnsülin isleket kaslarına glukozun alınmasından %70-80 sorumludur. Dolayısıyla insülin eksikliği Tip 2 diyabete neden olmaktadır (Amati, 2012). Normal glukoz alımına bağlı olarak insülin AKT sinyal yolunu aktive etmekte ve hücre içine glikoz girişi sağlamaktadır. Fakat aşırı glikoz ve lösin amino asidi alımı bu sinyal yolununun aktivasyonunu engellemektir. Aşırı lösin alımı mTOR/p70S6K'yı uyarır ve IRS 1'de serin (S307, S635) kalıntıları fosforile olarak insülin sinyal yolu bloke edilir (Saha vd., 2011). Yüksek glikoz alındığında ise bir veya daha fazla protein kinaz C'in (PKC) izoformları aktive olur ve IRS fosforile edilerek glukoz alım yolu inhibisyona uğrar. Görüldüğü gibi hem yüksek glikoz hemde yüksek lösin IRS'nin fosforilasyonuna neden olacağından insülin direnci oluşur (Coughlan vd., 2013). Bir AMPK aktivatörü olan AICAR ve alfa lipoik asit, mTOR/p70S6K'un aktivasyonunu engeller ve böylece insülin direncinin gelişimi azalır (Gleason vd., 2007). Ayrıca yüksek glikoz ve lösin kaslarda laktat/piruvat oranını arttırır. Laktat/piruvat oranının artışı sonrası sitozolde glikoliz ile ATP üretiminin gerçekleştiği ve buna bağlı olarak NADH/NAD+ oranının da arttığı düşünülmektedir. NAD+ bağımlı histon/protein deastilaz (SIRT1) bir AMPK aktivatörü olan LKB1'i uyarmaktadır (Saha vd., 2011). Bunun yanında hem glukoz hem de lösin SIRT'in aktivasyonunu sağlayan nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)'i de inhibe etmektedir. Görüldüğü gibi hem lösin hemde glukoz bir AMPK aktivatörü olan SIRT1'i in aktivasyonunda rol oynamaktadır.

7. AMPK/malonil-CoA Düzensizliği ve Tedavi Yöntemleri

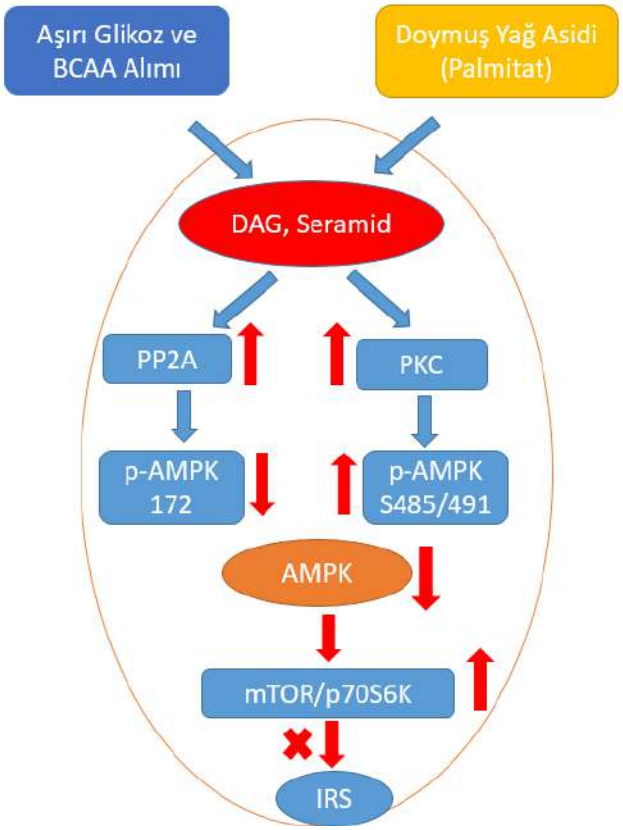
AMPK/malonil CoA sinyal ağının düzensizliği sonucu oluşan bazı metabolik sendromlar, AMPK'nin hormonlar, egzersiz ve bazı farmokolojik ilaçlar tarafından aktive edilmesiyle azaltılmaktadır. AMPK'nin aktive olmasıyla lipit birikiminin engellendiği, β-hücrelerinin fonksiyonunun düzenlendiği ve insülin duyarlılığının arttığı görülmüştür (Ruderman ve Prentki, 2004).

7.1. Egzersiz

Bilindiği gibi egzersizde hücre içi enerji kullanımına bağlı olarak AMP/ATP oranının artması ile AMPK aktive edilir. AMPK egzersiz ile aktive olduğunda kas, karaciğer ve yağ dokusunda malonil CoA birikimi azalır (Park vd., 2002). AMPK'nin aktivasyonu ile glukoz taşıyıcı protein olan GLUT4'ün translokasyonu artar ve böylece kan glukoz seviyesi insülinden bağımsız olarak düzenlenmiş olur (Kişmiroğlu vd., 2020). Yapılan klinik çalışmalarda egzersizin hem insanlarda hem de hayvanlarda kaslarda insülin hassasiyetini arttırdığı bildirilmiştir. Normal fiziksel aktivitenin damar tıkanıklığına bağlı koroner kalp hastalığı, Tip 2 diyabet ve NAFLD/NASH hastalıklarının prevelansını azalttığı görülmüştür (Ruderman ve Prentki, 2004).

7.2. Hormonlar

Adipositlerden salgılanan adiponektin hormonu, TNF-α'nın aktivasyonunu azaltarak proinflamatuar sitokinlerin salınımını düşürür. Dolaşımda düşük seyreden adiponektin obezite, Tip 2 diyabet ve insülin direncine neden olmaktadır (Ruderman ve Prentki, 2004). NAFLD hastası farelere adiponektin hormonu verildiğinde hepatik lipit birikiminin engellendiği görülmüştür (Xu vd., 2003). Hem in vivo hemde in vitro yapılan çalışmalarda periferik dokularda leptinin AMPK'yi aktif hale getirdiği bildirilmiştir. Merkezi sinir sisteminde ise leptin AMPK'yi inhibe ederek besin alımını kontrol eder. Leptin eksikliğine bağlı olarak AMPK'nin aktivasyonunun düşmesiyle pankreatik beta hücreleri, kas ve karaciğerde lipit birikimi Tip 2 diyabete, kalpte birikimi ise kardiyomiyopati'ye neden olur. AMPK'nin aktivasyonu ile hem Tip 2 diyabet hem de kardiyomiyopati'de düzelme olduğu görülmüştür (Minokoshi vd., 2002)



Şekil 4. Aşırı glikoz, dallı-zincirli amino asitler ve doymuş yağlar ile beslenmeye bağlı insulin direncinin oluşumu.

7.3. Farmasötik İlaçlar

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada TZDs'nin PPARγ'yı inhibe edip pankretik β hücreleri, kalp ve birçok hücrede lipit birikimi azaltarak diyabet ve lipotoksik kardiyomiyopatiyi engellediği görülmüştür (Unger, 2002). İnsanlarda ise TZDs'nin, insülin direncini ve karaciğerde lipit birikimini azalttığı bildirilmiştir (Ruderman ve Prentki, 2004). Metformin, TZDs'de olduğu gibi Tip 2 diyabet ve bozulmuş glikoz intoleransının tedavisininin yanında NAFLD/NASH'in tedavisinde de kullanılmaktadır (Neuschwander-Tetri ve Caldwell, 2003). Metforminin diyabetik hastalarda kas-AMPK aktivasyonunu arttırarak insülinden bağımsız bir şekilde glisemik kontrolü sağladığı da görülmüştür. Bunun yanında merforminin kardiyovaskular hastalıkların insidansını da azalttığı bildirilmiştir. Tip 2 diyabetliler de yüksek glukoz ve serbest yağ asitleri beta hücrelerinin apoptozisine neden olmaktadır. Hastalara metformin verilmesiyle beta hücrelerinin fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür (Ruderman ve Prentki, 2004).

Hiperglisemi ve artmış serbest yağ asitleri hücrelerde oksidatif stres, Tip 2 diyabet, insülin direnci ve beta hücrelerinin ölmüne ölümüyle sonuçlanmaktadır. Hastalara AICAR verildiğinde lipit peroksidasiyonu sonucu oluşan serbest radikallerin azaldığı görülmüştür (Ido vd., 2002). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise AICAR'in AMPK'yi aktive etmesiyle lipit birikiminin dokularda engellendiği saptanmıştır (Ruderman ve Prentki, 2004). Dokularda seramid sentezi insülin direncine ve hücrelerin apoptozisine neden olmaktadır (Unger, 2002). Seramid, palmitat ve stearat'ın serin ile esterifikasyonu ile oluşur. Bu reaksiyon ise serin palmitoil transferaz tarafından katalizlenir. Bu enzimin aktivasyonu AICAR ile AMPK aktive edildiğinde inhibe olmaktadır (Blázquez vd., 2001).

8. Sonuç

Aşırı beslenme ve obezitenin, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalık için kritik risk faktörleri olduğu görülmektedir. Aşırı beslenme ile birlikte adipositlerin kapasitesi artacağından MCP-1 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokin ve kemokinler salgısı da artar. MCP-1 ve TNF-α adipositlerde TAG'lerin hidrolizine neden olacağından dolaşımda yüksek miktarda serbest yağ asitleri görülür. Bu serbest yağ asitleri daha sonra kas, karaciğer ve beta hücreleri tarafından tekrar DAG, TAG ve seramid olarak depolanarak IRS reseptörünü bloke eder ve kas, adipoz ve diğer dokularda insülin direnci gelişir. Bunun yanında adipositlerin kapasitesinin artmasıyla iştah kontrolünü düzenleyen leptin gibi endokrin hormonların fonksiyonlarının bozulduğu ve besin alımını teşvik ettiği görülmektedir. Aşırı beslenmeye bağlı glukoz, yağ asitleri ve dallı-zincirli amino asitlerin alımı hem AMPK'nin aktivasyonunun azalmasına hem de insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. AMPK'nin aktivasyonunun azalması dokularda lipit birikimine, hücresel işlev bozukluklarına ve sonuç olarak da birçok kronik hastalığın gelişmesine neden olur. Egzersizin yanında metformin, AICAR ve TZDs gibi bazı farmasötik ilaçların hem lipit birikimini azalttığı hem de AMPK'nin aktivasyonunun artırarak insülin direncini engellediği görülmektedir.

Kaynakça

Aguirre, V., Uchida, T., Yenush, L., Davis, R., & White, M. F. (2000). The c-Jun NH2-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. Journal of Biological Chemistry, 275(12), 9047-9054.

Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Leptin. Annual review of physiology, 62(1), 413-437.

Amati, F. (2012). Revisiting the diacylglycerol-induced insulin resistance hypothesis. Obesity reviews, 13, 40-50.

Bazzichetto, C., Conciatori, F., Falcone, I., Cognetti, F., Milella, M., & Ciuffreda, L. (2019). Advances in Tumor-Stroma Interactions: Emerging Role of Cytokine Network in Colorectal and Pancreatic Cancer. Journal of oncology, 2019.

Belli, İ., & Yaman, M. (2020). The Role of AMPK in the Regulation of Appetite and Energy Homeostasis. International Journal of Innovative Research and Reviews, 4(1), 25-31.

Berg, A. H., Combs, T. P., & Scherer, P. E. (2002). ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends in Endocrinology & Metabolism, 13(2), 84-89.

Blázquez, C., Geelen, M. J., Velasco, G., & Guzmán, M. (2001). The AMP-activated protein kinase prevents ceramide synthesis de novo and apoptosis in astrocytes. FEBS letters, 489(2-3), 149-153.

Boden, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes, 46(1), 3-10.

Borst, S. E. (2004). The role of TNF-α in insulin resistance. Endocrine, 23(2-3), 177-182.

Bouzakri, K., & Zierath, J. R. (2007). MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor-α-induced insulin resistance. Journal of Biological chemistry, 282(11), 7783-7789.

Cazzolli, R., Carpenter, L., Biden, T. J., & Schmitz-Peiffer, C. (2001). A role for protein phosphatase 2A–like activity, but not atypical protein kinase Cζ, in the inhibition of protein kinase B/Akt and glycogen synthesis by palmitate. Diabetes, 50(10), 2210-2218.

Christianson, J. L., Nicoloro, S., Straubhaar, J., & Czech, M. P. (2008). Stearoyl-CoA desaturase 2 is required for peroxisome proliferator-activated receptor γ expression and adipogenesis in cultured 3T3-L1 cells. Journal of Biological Chemistry, 283(5), 2906-2916.

Cooney, G. J., Ruderman, N. B., Kraegen, E. W., Saha, A. K., Preston, E., Wilks, D., & Hoy, A. J. (2006). Increased malonyl-CoA and diacylglycerol content and. J. Physiol, 574(1), 17-31.

Coughlan, K. A., Valentine, R. J., Ruderman, N. B., & Saha, A. K. (2013). Nutrient excess in AMPK downregulation and insulin resistance. Journal of endocrinology, diabetes & obesity, 1(1), 1008.

Curat, C. A., Miranville, A., Sengenès, C., Diehl, M., Tonus, C., Busse, R., & Bouloumié, A. (2004). From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. Diabetes, 53(5), 1285-1292.

El-Assaad, W., Buteau, J., Peyot, M. L., Nolan, C., Roduit, R., Hardy, S., ... & Prentki, M. (2003). Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic β-cell death. Endocrinology, 144(9), 4154-4163.

Engelking, L. J., Kuriyama, H., Hammer, R. E., Horton, J. D., Brown, M. S., Goldstein, J. L., & Liang, G. (2004). Overexpression of Insig-1 in the livers of transgenic mice inhibits SREBP processing and reduces insulin-stimulated lipogenesis. The Journal of clinical investigation, 113(8), 1168-1175.

Feige, J. N., & Auwerx, J. (2007). Transcriptional coregulators in the control of energy homeostasis. Trends in cell biology, 17(6), 292-301.

Frayn, K. N., Shadid, S. A. M. Y. A. H., Hamlani, R. O. O. H. I., Humphreys, S. M., Clark, M. L., Fielding, B. A., ... & Coppack, S. W. (1994). Regulation of fatty acid movement in human adipose tissue in the postabsorptive-to-postprandial transition. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 266(3), E308-E317.

Gizlici MN, Çatak J. (2019) Diabetes Mellitus ve Çinko İlişkisi. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi, 2: 107-113.

Gleason, C. E., Lu, D., Witters, L. A., Newgard, C. B., & Birnbaum, M. J. (2007). The role of AMPK and mTOR in nutrient sensing in pancreatic β-cells. Journal of Biological Chemistry, 282(14), 10341-10351.

Granneman, J. G., & Moore, H. P. H. (2008). Location, location: protein trafficking and lipolysis in adipocytes. Trends in Endocrinology & Metabolism, 19(1), 3-9.

Griffin, M. E., Marcucci, M. J., Cline, G. W., Bell, K., Barucci, N., Lee, D., ... & Shulman, G. I. (1999). Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. Diabetes, 48(6), 1270-1274.

Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., & Czech, M. P. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature reviews Molecular cell biology, 9(5), 367-377.

Hardie, D. G., & Carling, D. (1997). The AMP-activated protein kinase: Fuel gauge of the mammalian cell?. European journal of biochemistry, 246(2), 259-273.

Hardie, D. G., & Hawley, S. A. (2001). AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. Bioessays, 23(12), 1112-1119.

Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Görgün, C. Z., Uysal, K. T., Maeda, K., ... & Hotamisligil, G. S. (2002). A central role for JNK in obesity and insulin resistance. Nature, 420(6913), 333-336.

Holland, W. L., Brozinick, J. T., Wang, L. P., Hawkins, E. D., Sargent, K. M., Liu, Y., ... & Nelson, D. H. (2007). Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. Cell metabolism, 5(3), 167-179.

Hundal, R. S., Petersen, K. F., Mayerson, A. B., Randhawa, P. S., Inzucchi, S., Shoelson, S. E., & Shulman, G. I. (2002). Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. The Journal of clinical investigation, 109(10), 1321-1326.

Ido, Y., Carling, D., & Ruderman, N. (2002). Hyperglycemia-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: inhibition by the AMP-activated protein kinase activation. Diabetes, 51(1), 159-167.

Imai, T., Takakuwa, R., Marchand, S., Dentz, E., Bornert, J. M., Messaddeq, N., ... & Chambon, P. (2004). Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(13), 4543-4547.

Inouye, K. E., Shi, H., Howard, J. K., Daly, C. H., Lord, G. M., Rollins, B. J., & Flier, J. S. (2007). Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue. Diabetes, 56(9), 2242-2250.

Jeon, S. M. (2016). Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. Experimental & molecular medicine, 48(7), e245-e245.

Kahn, B. B., & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. The Journal of clinical investigation, 106(4), 473-481.

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature, 444(7121), 840-846.

Kalderon, B., Mayorek, N., Berry, E., Zevit, N., & Bar-Tana, J. (2000). Fatty acid cycling in the fasting rat. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 279(1), E221-E227.

Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K. I., Kitazawa, R., ... & Kasuga, M. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. The Journal of clinical investigation, 116(6), 1494-1505.

Kelley, D. E., Mokan, M., Simoneau, J. A., & Mandarino, L. J. (1993). Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. The Journal of clinical investigation, 92(1), 91-98.

Kismiroğlu, C., Cengiz, S., & Yaman, M. (2020). AMPK'nin Biyokimyası: Etki Mekanizmaları ve Diyabetin Tedavisindeki Önemi. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (18), 162-170.

Kodiha, M., & Stochaj, U. (2011). Targeting AMPK for therapeutic intervention in type 2 diabetes. Rijeka, Croatia: InTech.

Kraegen, E. W., Cooney, G. J., Ye, J. M., Thompson, A. L., & Furler, S. M. (2001). The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 109(Suppl 2), S189-S201.

Kraegen, E. W., Saha, A. K., Preston, E., Wilks, D., Hoy, A. J., Cooney, G. J., & Ruderman, N. B. (2006). Increased malonyl-CoA and diacylglycerol content and reduced AMPK activity accompany insulin resistance induced by glucose infusion in muscle and liver of rats. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 290(3), E471-E479

Krssak, M. F. P. K., Petersen, K. F., Dresner, A., DiPietro, L., Vogel, S. M., Rothman, D. L., ... & Roden, M. (1999). Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. Diabetologia, 42(1), 113-116.

Lagathu, C., Yvan-Charvet, L., Bastard, J. P., Maachi, M., Quignard-Boulange, A., Capeau, J., & Caron, M. (2006). Long-term treatment with interleukin-1β induces insulin resistance in murine and human adipocytes. Diabetologia, 49(9), 2162-2173.

Minokoshi, Y., Kim, Y. B., Peroni, O. D., Fryer, L. G., Müller, C., Carling, D., & Kahn, B. B. (2002). Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature, 415(6869), 339-343.

Moule, S. K., & Denton, R. M. (1998). The activation of p38 MAPK by the β-adrenergic agonist isoproterenol in rat epididymal fat cells. FEBS letters, 439(3), 287-290.

Neuschwander-Tetri, B. A., & Caldwell, S. H. (2003). Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology, 37(5), 1202-1219.

Oral, E. A., Simha, V., Ruiz, E., Andewelt, A., Premkumar, A., Snell, P., ... & Gorden, P. (2002). Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. New England Journal of Medicine, 346(8), 570-578.

Park, H., Kaushik, V. K., Constant, S., Prentki, M., Przybytkowski, E., Ruderman, N. B., & Saha, A. K. (2002). Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise. Journal of Biological Chemistry, 277(36), 32571-32577.

Perseghin, G., Scifo, P., De Cobelli, F., Pagliato, E., Battezzati, A., Arcelloni, C., ... & Luzi, L. (1999). Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. Diabetes, 48(8), 1600-1606.

Reaven, G. (2002). Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation, 106(3), 286-288.

Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature, 444(7121), 847-853.

Ruderman, N. B., Saha, A. K., & Kraegen, E. W. (2003). Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. Endocrinology, 144(12), 5166-5171.

Ruderman, N. B., Saha, A. K., Vavvas, D., & Witters, L. A. (1999). Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 276(1), E1-E18.

Ruderman, N., & Prentki, M. (2004). AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. Nature reviews Drug discovery, 3(4), 340-351.

Saha, A. K., Xu, X. J., Balon, T. W., Brandon, A., Kraegen, E. W., & Ruderman, N. B. (2011). Insulin resistance due to nutrient excess: is it a consequence of AMPK downregulation?. Cell cycle, 10(20), 3447-3451.

Santomauro, A. T., Boden, G., Silva, M. E., Rocha, D. M., Santos, R. F., Ursich, M. J., ... & Wajchenberg, B. L. (1999). Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes, 48(9), 1836-1841.

Sartipy, P., & Loskutoff, D. J. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(12), 7265-7270.

Savage, D. B., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2007). Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. Physiological reviews, 87(2), 507-520.

Shimabukuro, M., Higa, M., Zhou, Y. T., Wang, M. Y., Newgard, C. B., & Unger, R. H. (1998). Lipoapoptosis in Beta-cells of Obese Prediabeticfa/fa Rats Role of Serine Palmitoyltransferase Overexpression. Journal of Biological Chemistry, 273(49), 32487-32490..

Solinas, G., Vilcu, C., Neels, J. G., Bandyopadhyay, G. K., Luo, J. L., Naugler, W., ... & Karin, M. (2007). JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. Cell metabolism, 6(5), 386-397.

Stephens, J. M., Lee, J., & Pilch, P. F. (1997). Tumor necrosis factor-α-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. Journal of Biological Chemistry, 272(2), 971-976.

Suganami, T., Tanimoto-Koyama, K., Nishida, J., Itoh, M., Yuan, X., Mizuarai, S., ... & Kamei, Y. (2007). Role of the Toll-like receptor 4/NF-κB pathway in saturated fatty acid–induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 27(1), 84-91.

Summers, S. A., & Nelson, D. H. (2005). A role for sphingolipids in producing the common features of type 2 diabetes, metabolic syndrome X, and Cushing's syndrome. Diabetes, 54(3), 591-602.

Tsukumo, D. M., Carvalho-Filho, M. A., Carvalheira, J. B., Prada, P. O., Hirabara, S. M., Schenka, A. A., ... & Saad, M. J. (2007). Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. Diabetes, 56(8), 1986-1998.

Unger, R. H. (1995). Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. Diabetes, 44(8), 863-870.

Unger, R. H. (2002). Lipotoxic diseases. Annual review of medicine, 53(1), 319-336.

Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W., & Hotamisligil, G. S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-α function. Nature, 389(6651), 610-614.

Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. The Journal of clinical investigation, 112(12), 1796-1808.

Winder, W. W., Holmes, B. F., Rubink, D. S., Jensen, E. B., Chen, M., & Holloszy, J. O. (2000). Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. Journal of applied physiology, 88(6), 2219-2226.

Wu, X., Motoshima, H., Mahadev, K., Stalker, T. J., Scalia, R., & Goldstein, B. J. (2003). Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. Diabetes, 52(6), 1355-1363.

Wu, Y., Song, P., Xu, J., Zhang, M., & Zou, M. H. (2007). Activation of protein phosphatase 2A by palmitate inhibits AMP-activated protein kinase. Journal of Biological Chemistry, 282(13), 9777-9788.

Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., ... & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. The Journal of clinical investigation, 112(12), 1821-1830.

Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y. A., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., ... & Eto, K. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature medicine, 8(11), 1288-1295.

Yuan, M., Konstantopoulos, N., Lee, J., Hansen, L., Li, Z. W., Karin, M., & Shoelson, S. E. (2001). Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkβ. Science, 293(5535), 1673-1677.

Zidi, I., Mestiri, S., Bartegi, A., & Amor, N. B. (2010). TNF-α and its inhibitors in cancer. Medical Oncology, 27(2), 185-198.