Genetic Variants of TLR4 and TLR4 Signal Pathway and its Association with Insulin Resistance and Diabetes Risk

TLR4 ve TLR4 Sinyal Yolağındaki Genetik Varyantların İnsülin Direnci ve Diyabet Riski İle İlişkisi

TLR4 ve Tip 2 Diyabet / TLR4 and Type 2 Diabetes

Cansu Özbayer, Hülyam Kurt, Berat Yangı
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Tip 2 diyabet, uzun süreli insülin direnci ve β hücre yetmezliği ile karakterize bir hastalık olup kalp, damarlar, karaciğer, böbrek ve göz gibi birçok organı etkileyerek önemli oranlarda mortalite ve morbiditeyle sonuçlanır. İnsülin direnci tip 2 diyabetin birincil karakteristik özelliğidir. Pankreasta üretilen normal miktarda insülin, yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturamadığında insülin direnci gelişir. Toll-like reseptörler (TLR), birçok patojene karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlayan transmembran protein ailesidir. İnflamasyon, Toll-like reseptör (TLR) ailesinin, özellikle TLR4'ün aktivasyonu yolu ile insülin hassasiyetini bozar. TLR4'ün LPS ile aktive olması NF-κB aktivasyonuna ve dolayısıyla TNF-α , IL-1, IL-6, iNOS ve MCP-1 gibi inflamatuar düzenleyici genlerin ekspresyonuna neden olur. Pro-inflamatuar yolağın aktivasyonu da insülin direncine ve tip 2 diyabete neden olur. TLR4 genindeki rs4986790 ve rs4986791 genetik varyantlarının tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu ayrıca MyD88 (rs1319438, rs199396), IRAK1 (rs1059703, rs3027898, rs7061789), IRAK4 (rs1461567, rs4251513, rs1141168), TIRAP (rs8177374, rs8177400) ve TRAF6 (rs331455, rs331457) gibi TLR4 sinyal yolağı üyelerin genetik varyantlarının tip 2 diyabette insülin direnci için aday olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler

Toll-like Reseptör 4; Diabetes Mellitus; İnsulin Direnci; Polimorfizm; Tek Nükleotid

Abstract

Type 2 diabetes is characterized by long-term insulin resistance and β-cell failure, and affects many organs such as heart and blood vessels, liver, kidney and the eye thus results in significant mortality and morbidity rates. Insulin resistance is a primary characteristic of type 2 diabetes. Normal amounts of insulin produced by the pancreas can not create the necessary or sufficient response in fat, muscle and liver cells for that reason insulin resistance develop. Toll-like receptors (TLRs), a family of transmembrane proteins, develop innate immune response against many pathogens. Inflammation impairs insulin sensitivity by way of TLR family, especially TLR4 activation. TLR4 signal is activated by LPS and that causes the NF-κB activation and expression of inflammatory regulatory genes such as TNF-α, IL-1, IL-6, iNOS, and MCP-1. Activation of pro-inflammatory pathway causes insulin resistance and type 2 diabetes. The rs4986790 and rs4986791 genetic variants of TLR4 gene are associated with increased risk of type 2 diabetes, and genetic variants of TLR4 signaling pathway members, MyD88 (rs1319438, rs199396), IRAK1 (rs1059703, rs3027898, rs7061789), IRAK4 (rs1461567, rs4251513, rs1141168), TIRAP (rs8177374, rs8177400) ve TRAF6 (rs331455, rs331457), determined to be candidate variants for insulin resistance in type 2 diabetes.

Keywords

Toll-Like Receptor 4; Diabetes Mellitus; Insulin Resistance; Polymorphism; Single Nucleotide

DOI: 10.4328/JCAM.1379 Received: 07.11.2012 Accepted: 03.12.2012 Printed: 01.03.2014 J Clin Anal Med 2014;5(2): 168-172
Corresponding Author: Cansu Özbayer, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı 26480 Eskişehir, Türkiye.
T.: +90 2222392979/4598 F.: +90 2222393772 E-Mail:c.ozbayer@gmail.com

Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci

Diyabet, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminoasidemi ile karakterize bir hastalık olup, insülin salınım yokluğu, azlığı veya insülin etkisinin azalması ya da insülin reseptörlerinin cevapsızlığı sonucu meydana gelen kronik metabolik bir hastalıktır [1- 4]. Glukoz tolerans testi ile tanımlandığında, hastalığın klinik olarak, tip 1 ve tip 2 diyabet olmak üzere iki sınıfı vardır. Hastalığın birinci tipi erken yaşlarda başlar ve çok hızlı bir şekilde ağırlaşır. İkinci tipi ise daha yavaş gelişir ve sıklıkla tanımlanamaz [3]. Tip 1 diyabet, tüm bireylerin yaklaşık % 5-10'u arasında görülür. Pankreasın β-hücreleri ağır bir otoimmun atak nedeniyle hasarlanmıştır ve insülin tamamen eksiktir. Tip 1 diyabet hastalarında genellikle aniden ortaya çıkan poliüri (sık idrara çıkma), polidipsi (artmış susuzluk) ve polifaji (artmış iştah) söz konusudur. Hastalığa sıklıkla ketoasidoz eşlik eder ve hayati tehlike oluşturabilir [3].

Tip 2 diyabet, uzun süreli insülin direnci ve β hücre yetmezliği sonucunda gelişen metabolik bir hastalıktır. İnsülin direnci sendromu; santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsülinemi içeren ve büyük damarlarda hastalık gelişme riskini artıran bir metabolik anormallik grubu ile birlikte bulunur. Tip 2 diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde hızlanma, son evre böbrek hastalığı, alt extremite ampütasyonu ve görme kaybı olup, hastalık önemli oranlarda mortalite ve morbiditeyle sonuçlanır [1- 4].

İnsülin direnci tip 2 diyabetin birincil karakteristik özelliğidir. İnsülin direnci, pankreas β hücrelerinden aşırı insülin salgılanmasına ve kompanse edici hiperinsülinemiye yol açar. Kompanse edici hiperinsülinemi insülin direncini aşmak için yeterli olduğu sürece açlık glisemisi ve glukoz toleransı göreceli olarak normal kalır. Tip 2 diyabet için aday olan hastalarda, β-hücrelerinin kompanse etme yeteneği azalır ve bozulmuş glukoz toleransı ve sonunda tip 2 diyabete neden olan göreceli insulin yetmezliği gelişir. 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 [1, 4].

İnflamasyon ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, dolaşımdaki normal konsantrasyondaki insüline biyolojik yanıtın azalması olarak tanımlanır. Tip 2 diyabette, sıklıkla insülin direnci oluşur ve bunun sonucunda hem endojen hem de eksojen insüline yanıt verme olasılığı azalır [3].

İnsülin direnci, halen bilinmeyen genetik bozukluklarla birlikte, çevresel etmenlerin etkisi ile gelişir. Çevresel etmenlerden en önemlileri obezite ve fiziksel aktivite eksikliğidir. Ayrıca, sinyal iletiminde (insülin reseptörünün (IR) fonksiyonunda ve IR sinyal iletiminde), glukoz taşınmasında ve fosforilasyonunda, glikojen sentezinde, glukoz oksidasyonu ve yağ asit metabolizmasında meydana gelen bozuklukların insülin rezistansının oluşmasına sebep olduğu bilinmektedir [3].

İnterlökin-1β (IL-1β), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör-α (TNF-α) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuar adipokinlerin birçoğu beyaz adipoz doku tarafından ekspresse edilir. Bu bileşiklerin tümü insülin rezistansı ile ilişkilidir. Adipositlerde Toll-like reseptör-4 (TLR4) sinyali uzun zincirli yağ asitleri ve lipopolisakkarit (LPS) tarafından aktive edilir ve bu da nüklear faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu ve dolayısıyla TNF-α , IL-1, IL-6, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve MCP-1 gibi inflamatuar düzenleyici genlerin ekspresyonuna neden olur [5]. Pro-inflamatuar yolağın aktivasyonu da insülin direncine neden olur. Kronik inflamasyon, insülin sinyal yolağının anahtar bileşenleri ile doğrudan ilişkili olan sinyal yolaklarının aktivasyonu yoluyla insülin duyarlılığını engeller. İnflamasyon, Toll-like reseptör (TLR) ailesinin, özellikle de TLR4'ün aktivasyonu yolu ile insülin hassasiyetini bozar [6].

Toll-like Reseptörler

Toll-like reseptörler, birçok patojene karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlayan bir grup transmembran protein ailesidir. İnsanlarda interlökin-1 reseptörünün (IL-1R) homoloğu olup, aynı zamanda adaptif immün cevabın da aktive olmasını sağlayarak konak immünitesinde çok önemli role sahiptir [7, 8].

Doğal immün sistem patojenlerde ortak olan bir dizi moleküler yapıyı tanıyabilmekte ve böylece konağa ait olan ve olmayanı belirleyerek savunmayı başlatabilmektedir. Patojenler üzerindeki evrimsel olarak korunmuş moleküler yapılara "hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (pathogen associated molecular patterns, PAMP)" adı verilmektedir. Doğal immün sistem hücreleri üzerinde PAMP'ları tanıyan reseptörler vardır ve bunlar "patojen kalıplarını tanıyan reseptör (pattern recognition receptor, PRR)" olarak isimlendirilmiştir. Bu reseptörler, endositik, salgılanan ve sinyal ileten olmak üzere üç gruba ayrılır. Sinyal ileten reseptör grubunu TLR ailesi oluşturmaktadır. TLR'ler, mikrobiyal ajanlar tarafından üretilen PAMP'ları tanırlar [7, 9].

Günümüzde, insanlarda eksprese olan 10 tane tlr geni tanımlanmıştır. İlk tanımlanan TLR-1 olmasına rağmen, bu reseptörlerden fonksiyonu ilk belirlenen TLR-4 olmuştur. Ancak her bir TLR'nin ligand özelliği farklıdır [5, 7]. İnsan tlr genlerinin, kromozom 4p14 (TLR-1), 4q32 (TLR-2), 4q35 (TLR-3), 9q32-33 (TLR-4), 1q33.3 (TLR-5), 4p16.1 (TLR-6), Xp22.3 (TLR-7), Xp22 (TLR-8), 3p21.3 (TLR-9) ve 4p14 (TLR-10) üzerinde olduğu gösterilmiştir [7].

Toll-like Reseptör 4

TLR4 doğal immun sisteminin merkezi reseptörüdür ve kardiyomiyositlerde, makrofajlarda, soluk borusu epitelinde, endotelyal ve düz kas hücrelerinde eksprese olur. TLR4 mikrobiyal komponentlerin özellikle lipopolisakkaritlerin tanınmasında önemli bir role sahiptir [10].

TLR4, bir dizi kinaz yolağını ve transkripsiyon faktör aktivasyonunu indükleyerek patojenlere karşı doğal immun cevabın oluşmasını sağlar. TLR 4 sinyalizasyonunda MyD88 (miyeloid farklılaştırma faktörü 88) bağımlı yolak ve MyD88 bağımsız yolak olmak üzere 2 yolak tanımlanmış olup, MyD88 bağımlı yolaklardaki sinyal kaskadları, pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin, eikosanoidlerin ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi doğal immunite etkenlerinin oluşumuna neden olur [6].

MyD88 aracılıklı TLR4 sinyal yolağı [5, 6].

1. CD14, bakteriyel LPS'yi tanır, TLR4 ve MD-2 ile bir kompleks oluşturarak sinyalizasyonu başlatır.

TLR4 aktivasyonu için MD-2 (miyeloid farklılaşma faktörü 2) ve CD14 (farklılaşma kümesi 14) gereklidir. Bir LPS reseptörü olan CD14, transmembran veya intraselüler bölgesi olmayan bir reseptördür. CD14, bakteriyel LPS'nin ve diğer PAMP'ların tespit ve tanınmasında, TLR4 ve MD-2 ile birlikte yardımcı reseptör olarak görev alır. MD-2, ekstraselüler bir protein olup, TLR4'ün hücre yüzeyine lokalizasyonu ve LPS-ile indüklenen uygun TLR4 cevabı için gereklidir.

2. MyD88 TIRAP varlığında TLR4'e bağlanır ve komplekse IRAK'ı dahil eder.

Adaptör protein olan MyD88, TLR4'ün sitozoldeki TIR bölgesine (Toll/IL-1R homologu olduğu için TIR bölgesi adı verilmekte-

dir) bağlanır. MyD88, TLR4 reseptörüne bağlanmak için TIRAP'a (TIR-bölgesi içeren protein) gereksinim duymaktadır. Daha sonra MyD88 terminal bölgedeki karboksil (COOH) kısmından IL-1 reseptör bağlantılı kinaz kompleksi (IRAK) ile birleşir.

3. IRAK kompleksten ayrılır,TRAF6 bağlanır.

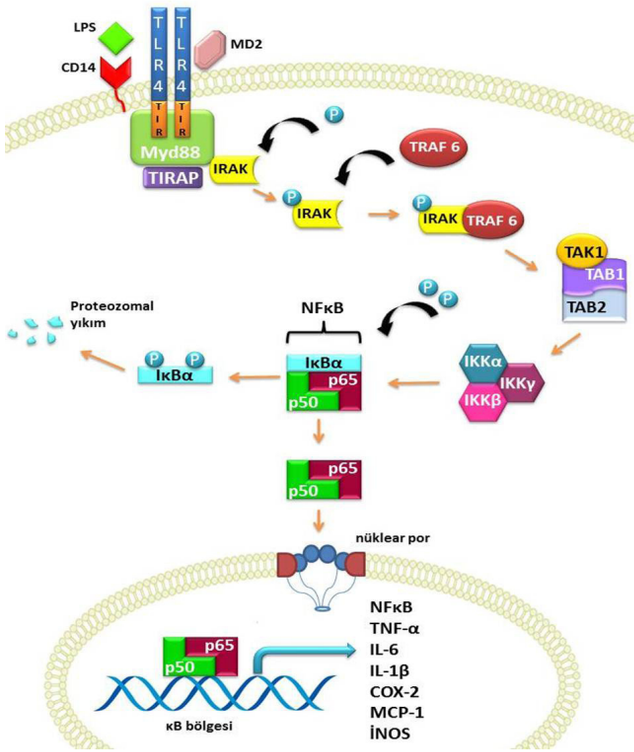
IRAK otofosforile olup kompleksten çıkarılır. TRAF 6'yı (TNF reseptör ilişkili faktör 6) bağlar, bu süreç TRAF6'nın aktivasyonu ile sonuçlanır. TRAF6'da TAK1'i (TGF-beta aktive kinaz 1) aktifler. TAK1, TAB1 (TAK1 bağlanma proteini 1) ve TAB2 (TAK1 bağlanma proteini 2) ile bir sinyal kompleksi oluşturur ve NF-κB inhibitör protein [IκB] kinaz (IKK) kompleksini aktive eder.

4. NF-κB aktive olur.

IKK kompleksi NF-κB'nin aktivasyonunu sağlamaktadır. NF-κB, sitoplazmada NF-κB inhibitör protein (IκB) sayesinde inaktif olarak bulunur. IKK kompleksi IκB'nin fosforilasyonunu uyarır. IκB fosforile olup kompleksten ayrılarak proteozom yıkım yolu ile yıkılır.

5. Düzenleyici genler aktive olur.

NF-κB nükleusa geçer ve κB bölgesine bağlanır. Sonuç olarak, NF-κB aktivasyonu, TNF-α, IL-1, IL-6, iNOS ve MCP-1 gibi inflamatuar düzenleyici genlerin ekspresyonuna neden olur (Şekil 1).



Şekil 1. MyD88 aracılıklı TLR4 sinyal yolağı (Şekil, yolak metnine sadık kalınarak tarafımızdan çizilmiştir).

Tip 2 diyabetik hastalar ile yapılan bir çalışmada, TLR2 ve TLR4 ekspresyonunun, bunların ligandlarının, sinyallerinin ve fonksiyonel aktivasyonunun tip 2 diyabette arttığı belirlenmiştir [11].

Yapılan bir çalışmada streptozotozin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda insülin ile tedavi edilen ve edilmeyen grupların karaciğer, böbrek, akciğer ve beyin dokusunda TLR2 ve TLR4 seviyeleri belirlenmiş olup sonuçta, böbrek TLR2 ve TLR4 seviyesinin diyabette azaldığı fakat insülin tedavisi ile eski seviyesine döndüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte karaciğer ve beyindeki düşük TLR seviyeleri insülin tedavisi ile düzelmemiştir [12].

TLR4 geni 3 ekzondan oluşur ve kromozom 9q32–33'ye lokalizedir. İnsan TLR4 geninin 3. ekzonunda yaygın olarak 2 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır. Bunlar; 896 A/G (rs4986790) ve 1196 C/T (rs4986791) pozisyonunda olup 299 ve 399 pozisyonunda aminoasit değişikliğini içerirler [10].

Tip 2 diyabette iNOS ve TLR4 polimorfizmlerini inceleyen bir çalışmada, TLR 4 genindeki 896 A/G ve 1196 C/T gen polimorfizmlerinin tip 2 diyabet gelişiminde etkisi olduğu belirlenmiştir [13].

Diyabetik retinopatili hastalarda yapılan bir diğer çalışmada TLR 4 genindeki 896 A/G ve 1196 C/T polimorfizmleri için diyabetik retinopatili hastalar da heterozigotluk göstermiştir [10].

TLR-4 Sinyal Yolağı Üyeleri

MyD88

Hücre içi sinyaller ile çift ligand-reseptör etkileşiminde yer alan bir sitoplazmik adaptör proteindir. MyD88, TLR ve interlökin-1 reseptör ailelerinin üyelerine (TLR3 hariç) sinyalleri iletir. MyD88, C-uç Toll-IL-1R (TIR) bölgesinden kısa bir linker dizisi tarafından ayrılmış olan N-uç ölüm bölgesi içerir. TLR ligasyonu, TIR bölgesi- TIR bölgesi etkileşimi yoluyla reseptör kompleksine MyD88'in katılmasını tetikler. MyD88'in ölüm bölgesi IL-1R-ilişkili protein kinaz (IRAK) olarak bilinen bir proteini içeren bir ölüm bölgesi ile birleşir. IRAK aktivasyonu NF-κB, p38, mitojen-aktive edici protein kinaz (MAPK) ve gen ekspresyonun diğer düzenleyicilerini aktive eden biz dizi 'downstream' sinyal kaskadının oluşumuna yol açar (Şekil 1). Sonuç olarak, proinflamatuar gen transkripsiyonu, protein translasyonu ve / veya transkript stabilitesi artar [14].

Yapılan bir çalışmada, MyD88'in diyabetin önlenmesinde çok önemli yere sahip olduğu, MyD88'den yoksun farelerde şiddetli diyabetin geliştiği belirtilmiş ve diyabette MyD88'in önemi vurgulanmıştır [15].

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada iki polimorfizmin 986 C/A (rs1319438) ve 1115 C/T (rs199396) MyD88'in fonksiyonunu kaybetmesine dolayısıyla NF-κB aktivasyonu ve IL-8 ve TNF-α üretiminin bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir [16].

IRAK

İnterlökin-1 reseptör ile ilişkili kinazlar, iki reseptör ailesinin (Toll-like reseptörler ve interlökin-1 reseptör) sinyal kaskadlarında önemli bir role sahip olan ölüm bölgelerinin önemli bir ailesidir. Memelilerde IRAK ailesinin dört üyelesi vardır: IRAK1, IRAK2, IRAK3 (IRAKM) ve IRAK4. IRAK'lar, serin / treonin protein kinazlar olarak kategorize edilmesine ve kinaz benzeri bölge içermelerine rağmen, sadece IRAK1 ve IRAK4 kinaz aktivitesi gösterir [17].

IRAK ailesi üyelerinin (özellikle IRAK1 ve IRAK4) Toll-like reseptör ilişkili inflamasyon mekanizmasında yer alır (Şekil 1) ve bu nedenle diyabet ve aterosikleroz gibi çeşitli otoimmun ve inflamatuar hastalıklar için önemli bir yolak olduğu belirtilmiştir [17].

IRAK1 geninde tanımanmış olan polimorfizmlerden, 1595 C/T (rs1059703)'de yer alan T allelinin tip 2 diyabette kronik böbrek hastalığına karşı koruyucu ve vasküler inflamasyonu hafifletici etkisi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca rs1059703 ve rs3027898 de yer alan C allelinin artmış NF-κB aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [16].

IRAK4 geninde tanımanmış olan 13943 G/A (rs1461567), 23458 G/C (rs4251513) ve 31960 A/G (rs1141168) polimorfizmlerinin hastalıklar ile ilişkisi bilinmemekle birlikte, TLR yolağının önemli bir bileşeni olan IRAK4'de meydana gelen bu polimorfizmlerin serum IgE seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [16].

TIRAP

TIR bölgesi içeren adaptör protein olarak da bilinen MyD88

benzeri-adaptör (MAL), kromozom 11q24.2'de bulunan aynı adı taşıyan bir gen tarafından kodlanan, 221 amino asit uzunluğunda sitoplazmik bir yapıdır. Fonksiyonel olarak TIRAP, TLR2 ve TLR4 aracılıklı MyD88-bağımlı sinyal yolağı ile ilişkilidir (Şekil 1). MyD88 tanımlanmış TIR domain içeren adaptör protein ailesinin ilk adaptör proteinidir. TIRAP, MyD88'e benzer ve NFκB ve MAP kinazların erken aktivasyonunda yer almaktadır. TIRAP'ın bu yolaktaki yeri çok önemli olup TLR2 ve TLR4 için spesifiktir [18].

11631G/A (rs8177400) polimorfizmi TIRAP/MAL proteinin fonksiyon kaybına neden olur, bunun sonucu olarak Mal-MyD88 etkileşimi bozulur veya plazma membranına MAL-MyD88 kompleksinin taşınması mümkün olmaz, oysaki bu etkileşim NF-κB aktivasyonu ve IL-6, IL-8 ve TNF-α üretimi için gereklidir [16].

Bir diğer TRAP/MAL polimorfizmi 11884 C/T (rs8177374)'dir ve gelen sinyallerde bir yetersizlik ile sonuçlanır (TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6'ya bağlanma bozukluğu) ama yine de downstream sinyal iletimi olasılığını açık bırakır (MyD88 ile normal etkileşim). Bu nedenle, rs8177374 polimorfizmi Leu/Leu genotipi TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 ligandlarını yanıtı azaltabilir ve sinyalizasyonu ve proinflamatuar sitokin yanıtı artırabilir [16].

TRAF

Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili faktörler başlangıçta adaptör proteinler olarak bulunmuştur. Daha sonrasında Toll/interleukin-1 ailesi üyelerinin sinyal düzenleyicileri olduğu belirlenmiştir. TRAF ailesinin altı üyesi tanımlanmıştır. Tüm TRAF proteinleri, reseptörlerin sitoplazmik bölgesine ve diğer TRAF proteinlerine bağlama yeteneğine sahip olan ve TRAF bölgesi olarak adlandırılan benzer C-terminal bölgesine sahiptir [16].

TRAF ailesinden TRAF6, TLR sinyal yolağında görevlidir ve NF-κB ya da MAPK ların aktivasyonu ile ilişkilidir [19].

TRAF proteinlerinin, hücre ölümü ve strese hücresel cevabın önemli düzenleyicilerinden olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli role sahip olduğu bilinen TRAF proteinlerinden TRAF2, TRAF5 ve TRAF6'nın NF-κB ve JNK aktivasyonunu düzelttiği bilinmektedir. TRAF ailesi üyelerinden biri olan TRAF6, IL-1 için bir sinyal dönüştürücü olarak tespit edilmiştir. TRAF6'nın aşırı ekspresyonunun NF-κB, JNK ve p38'i aktive ettiği belirlenmiştir [19].

TRAF6 gen polimorfizmi ile ilgili çalışmalar oldukça az olmakla birlikte TLR yolağının önemli bir bileşeni olan TRAF6 rs331455 C/T ve 10211 G/A (rs331457) polimorfizmlerinin kutanöz malignant mezotelyoma için risk olduğu belirlenmiştir [16]. Otoimmün ve inflamatuar hastalıklar için aday olan bu gen için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci İle İlişkili Sitokinler

TNF-α: İlk defa, yağ α-makrofajlarından salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden TNF-α, yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir. TNF-α yağ hücre sayısı ve volümünü düzenler, lipolizi stimüle eder, leptin üretimini arttırır, tümör hücresinde TNF-α apoptotik etkiye sahiptir ve insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır [20].

Son veriler, TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin plazma konsantrasyonunun obezite ve tip 2 diyabetteki insülin direnci durumunda arttığını ve bu durumun altında yatan nedenin inflamasyon olduğunu ortaya koymuştur. İki mekanizma inflamasyon patogenezinde yer olabilir. Öncelikle, glikoz ve makro besin alımı, oksidatif stres ve inflamatuar değişikliklere neden olur. İkinci olarak, obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olarak TNF-α ve IL-6 konsantrasyonlarının artması insülin sinyal iletimini baskılayarak insülinin etkisini etkileyebilir [21].

Ayrıca hücrelerin TNF-α'ya maruz kalması veya serbest yağ asitlerinin seviyesinin yükselmesi insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in serin rezidülerinin fosforlanmasını uyarır. Bu fosforilasyon hem insülin cevabında IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu hem de insülin reseptörü ile IRS-1'in etkileşme yeteneğini azaltır. Böylelikle downstream sinyali ve insülin etkisini inhibe eder [22].

IL-6: İnterlökin-6 yaklaşık 26 kD luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitelyum hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından da sentez edilir. IL-1 ve TNF-α'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. IL-6'nın artmış plazma serbest yağ asidi ve yağ oksidasyonu, yağ dokusuda lipoprotein lipaz (LPL) aktivite azalması ile birlikte olan katabolik durumu anımsatan fizyolojik değişikliklerin IL-6 ile ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir. IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [20].

MCP-1: Aktive makrofajlar insülin direnciyle ilişkili TNF-α, IL-6 ve MCP-1 gibi inflamatuar faktörler salgılarlar. MCP-1; insülin reseptör tirozin fosforilasyonunu azaltarak adipoz dokuda insülin direnci gelişiminde direkt olarak rol oynadığı bildirilmiştir [20].

Monosit kemoatraktan protein, kemokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, okside LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), anjiyotensin-II ve TNF-α ile uyarıya cevap olarak, başlıca vasküler endotelyal hücreler ve aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlar tarafından yapılır. MCP-1 konsantrasyon gradyentine göre aterosklerotik plaklar içerisine monositlerin geçişini arttırır ve monositlerin makrofajlara dönüşmesini hızlandırır. Arkasından, bu makrofajlar, IL-6 ve TNF-α gibi arter duvarında lokal kronik inflamatuvar cevap oluşturan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlar. Son zamanlarda, MCP-1'in diyabetik hastalarda da önemli role sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan son çalışmalarda, diyabetli hastalarda sağlıklı bireylere oranla, kan MCP-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş olup tip 2 diyabette MCP-1'in mekanizması ile ilgili ileri araştırmaların gerekli olduğu belirtilmiştir [23].

IL-1β: Yağ dokusu makrofajlarından salınır. Leptin sekresyonu, T hücre aktivasyonu, β hücre proliferasyonu, sitokin aktivasyonu, endotel hücre ve makrofaj aktivasyonu, inflamasyon medyatörlerinin ve akut faz proteinlerinin ekpresyonunu arttırır. Prostaglandin sentezini arttırır, vasküler endotel hücre proliferasyonunu sağlar ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır [20].

IL-1β otoinflamatuar hastalıklar olarak adlandırılan inflamatuvar koşulların bulunduğu bir hastalık grubu için birincil tedavi hedefi olarak gösterilmektedir. Otoinflamatuar hastalıkları IL-1β nötralizasyonuna veya IL-1 reseptör blokajına oldukça duyarlıdır. Bu görüş adacıklardaki IL-1β-aracılıklı inflamasyonun tip 2 diyabet patogenezinde etken olduğunun kanıtıdır [24].

Tip 2 Diyabet, COX-2, NF-κB ve iNOS

COX-2 (Siklooksijenaz-2): Siklooksijenaz enzimleri (COX-1, COX-2) bir doymamış yağ asiti olan araşidonik asitten, prostaglandinlerin (PG) biyosentezinde ilk iki basamağı katalizleyen anahtar enzimlerdir. COX-1'in fizyolojik, COX-2'nin ise patolojik bir enzim olduğu söylenebilir. COX-2'nin patolojik olarak nitelen-

dirilmesinin temel nedeni COX-2'yi indüklediği bilinen uyaranların hemen hepsinin inflamasyon ile bağlantılı olmasıdır. Bu uyaranlar arasında IL-1α/β, TNF-α, Endotel Hücresi Büyüme Faktörü (ECGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), bakteriyel LPS, endotoksinler ile onkogenler ve forbol esteri gibi mitojenik uyaranlar sayılabilir. Özellikle inflamasyon, ağrı, ateş, ovülasyon, hamilelik, doğum, böbrek fonksiyonları, kemik metabolizması, doku tamiri, felç, miyokardiyal infarktüs, diyabet, Alzheimer gibi süreçlerde ve kolorektal, prostat, pankreas, deri, özofagus, meme, akciğer gibi bazı kanser türlerinde COX-2'nin fazla ifadelendiği gözlenmektedir [25- 27].

Yapılan çalışmalarda TLR aktivasyonunun NF-κB aktivasyonu ile sonuçlandığı ve aktive olan NF-κB'nın IL-6, COX-2 ve TNF-α gibi çeşitli inflamatuar genlerin transkripsiyonunu stimüle ederek insülin sinyalini etkileyebileceği belirtilmiştir [5, 28].

COX-2 aynı zamanda prostaglandin-endoperoxide synthase-2 olarak bilinir ve pro- ve anti inflamatuar prostoglandinlerin sentezine neden olarak inflamasyonun ve dolayısı ile insülin rezistansının gelişimine yol açabilir. Yapılan çalışmalarda COX-2 geninin promotor varyantının ve COX-2 aracılıklı inflamasyon ve oksidatif stresin tip 2 diyabet ilişkili olduğu belirtilmiştir [28].

NF-κB: Transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B, inflamatuar ve immün yanıtların merkezi bir düzenleyicisidir ve birçok organ sisteminde klinik olarak önemli olan hastalıkların patofizyolojisinde kilit rol oynar [29].

NF-κB immünite ve inflamasyon ile ilişkili çok sayıda gen transkripsiyonunun regüle edilmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu proinflamatuar genler interlökinleri, kemokinleri, adezyon moleküllerini, reseptörleri ve enzimleri içermektedir. NF-κB'nin inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemini vurgulayan deneysel çalışmalar mevcuttur ve giderek artmaktadır [29].

NF-κB, TLR yolağı ile yakından ilişkili olup TLR-4'ün aktive olması NF-κB aktivasyonu ve dolayısıyla TNF-α , IL-1, IL-6, iNOS ve MCP-1 gibi inflamatuar düzenleyici genlerin ekspresyonuna neden olur [5, 29].

iNOS: NO (nitrik oksit), nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile L-arjinin'in oksidatif deaminasyonu sonucu oluşan ve sayısız biyolojik sürece dahil olan gaz tabiatında küçük bir radikal moleküldür. NOS'un birbirine yapısal olarak çok benzeyen 3 izoformu bulunmaktadır. iNOS, çeşitli sitokinler ve diğer uyaranlar tarafından makrofajların ve diğer bazı hücre gruplarının aktive edilmesiyle indüklenerek NO sentezine katılır ve bunun için de Ca+2 artışına ihtiyaç duymaz. NO inflamasyon reaksiyonlarında çok yönlü bir role sahiptir. Inflamatuar ajanların ve sitokinlerin varlığında iNOS'un ifadelenmesi artarak NO miktarı yüksek düzeylere çıkar. Sitokinler tarafından aktive edilmiş makrofajların tükettiği L-arjinin'in 1/3'ü NO üretmek için kullanılmaktadır. NO'nun akut ve kronik inflamasyonda etkili olduğu bilinmektedir ve NOS inhibitörleri ile gerçekleştirilen tedavinin ratlarda akut inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Çeşitli dokular inflamatuar sitokinlere maruz bırakıldığında ise iNOS ekspresyonunda ve dolayısıyla NO miktarında artış gözlenmiştir [25- 27].

Sonuç olarak, inflamasyon mekanizması insülin direncini ve dolayısıyla tip 2 diyabet gelişimini etkileyen önemli bir mekanizmadır. TLR4, MyD88 bağımlı yolak üzerinde NF-κB ve daha sonra TNF-α , IL-1, IL-6, iNOS ve MCP-1 gibi inflamatuar düzenleyiciler aracılığıyla tip 2 diyabette insülin direnci gelişimini etkileyebilir. Bu nedenle TLR4 geninde veya MyD88 bağımlı TLR4 yolağı üye genlerinde yer alan genetik varyantlar tip 2 diyabet gelişiminde önemli yeri olan insülin direnci üzerine etki edebilir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Alper J. New Insights Into "Type II Diabetes". Science 2000;289(1):37-9.
2. Sacks DB. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. In: Burtis CA, Ashwood ER eds. Beşinci Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 2005.p.436-8.
3. Boroni Moreira AP, de Cássia Gonçalves Alfenas R. The ınfluence of endotoxemia on the molecular mechanisms of insulin resistance. Nutr Hosp 2012;27(2):382-90.
4. Kanczkowski W, Ziegler CG, Zacharowski K, Bornstein SR. Toll-like receptors in endocrine disease and diabetes. Neuroimmunomodulation 2008;15(1):54-60.
5. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. Gastroenterol Res Pract 2010. doi:10.1155/2010/212563
6. Ve T, Gay NJ, Mansell A, Kobe B, Kellie S. Adaptors in Toll-like Receptor Signalling and Their Potential as Therapeutic Targets. Curr Drug Targets 2012;13(11):1360-74.
7. Browne EP. Regulation of B Cell Responses by Toll-like Receptors. Immunology 2012. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03587.
8. Thompson MR, Kaminski JJ, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA. Pattern recognition receptors and theinnate immune response to viral infection. Viruses 2011;3(6):920-40.
9. Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Tarach J, Ksiazek A. Toll-Like receptor 4 gene polymorphism and early onset of diabetic retinopathy in patients with type2 diabetes. Hum Immunol 2009;70(2):121-4.
10. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I.Increased toll-like receptor (tlr) activation and tlr ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 2010;33(4):861-8.
11. Froy O, Hananel A, Chapnik N, Madar Z. Differential effect of insulin treatment on decreased Levels of β-defensins and toll-like receptors in diabetic rats. Molecular Immunology 2007;44(5):796–802.
12. Bagarolli RA, Saad MJ, Saad ST. Toll-like receptor 4 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2010;24(3):192-8.
13. Han J. My D88 beyond toll. Nature Immunology 2006;7(4):370-1.
14. Hosoi T, Yokoyama S, Matsuo S, Akira S, Ozawa K. Myeloid differentiation factor 88 (myd88)-deficiency increases risk of diabetes in mice. PLoS One 2010;5(9): 12537.
15. Kutikhin AG. Association of Polymorphisms in TLR Genes and in Genes of the Toll-like Receptor Signaling Pathway with Cancer Risk. Hum Immunol 2011;72(11):1095-116.
16. Gottipati S, Rao NL, Fung-Leung WP. IRAK1: A critical signaling mediator of innate immunity. Cell Signal 2008;20(2):269-76.
17. Castiblanco J, Varela DC, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Hincapié ME, Anaya JM. TIRAP (MAL) S180L Polymorphism is a common protective factor against developing tuberculosis and systemic lupus erythematosus. Infect Genet Evol 2008;8(5):541-4.
18. Bradley JR, Pober JS. Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factors (TRAFs). Oncogene 2001;20(44):6482-91.
19. Altas S, Gürsu MF, GülcüBulmus F. New AdipokinesReleased FromAdipose Tissue. Firat Saglik Hizmetleri Dergisi 2011;6(17):1-15.
20. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol 2004;25(1):4-7.
21. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005;115(5):1111-9.
22. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Association between circulating monocyte chemoattractant protein-1 and urinary albumin excretion in nonobese Type2 diabetic patients. J Diabetes Complications 2006;20(2):98-104.
23. Dinarello CA, DonathMY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1(beta) in Type 2 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17(4):314-21.
24. Soberman RJ, Christmas P. The Organization and Consequences of Eicosanoid Signaling. J Clin Invest 2003;111(3):1107-13.
25. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2. J Biol Chem 1996;271:33157-60.
26. Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: A therapeutic target. Annu Rev Med 2002;53:35–57.
27. Coll T, Palomer X, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC, Sánchez RM, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Cyclooxygenase 2 inhibition exacerbates palmitate-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle cells. Endocrinology 2010;151(2):537-48.
28. Oruç N, Kutluana U, Sezak M, ve ark. Effects of leflunomide in acetic acid-induced acute colitis in rats. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2008;7(2):67-72.