



AMPK'nin Biyokimyası: Etki Mekanizmaları ve Diyabetin Tedavisindeki Önemi

Cemalettin Kışmıroğlu¹, Serdar Cengiz¹, Mustafa Yaman^{1*}

¹Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0001-9692-0204)

(İlk Geliş Tarihi 17 Ocak 2020 ve Kabul Tarihi 22 Şubat 2020)

(DOI: 10.31590/ejosat.676335)

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

Öz

Bir enerji sensörü olarak, 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK), metabolik yolları koordine ederek hücre enerji gereksinimini maksimum seviyede düzenler. Bir serin/ treonin protein kompleksi olan AMPK, üç ana alt birimden oluşur. AMPK'nin moleküler regülasyonu bu üç ana alt birimin fosforilasyonu ile olmaktadır. AMPK, düşük enerji seviyelerinde (AMP/ADP:ATP) aktive olmaktadır. Metabolizmada AMPK aktive olduğunda anabolik reaksiyonlar inhibe edilirken katabolik reaksiyonlar aktive edilmektedir. AMPK aktive olduğunda protein, yağ asitleri, glikojen ve kolesterol sentezi inhibe edilirken yağ asitlerinin oksidasyonu, kan glikoz seviyesini düzenlemede insülin bağımsız bir şekilde GLUT4 proteininin translokasyonu ve hasarlı hücrelerin yok edilmesi (otofaji) işlemini aktive edilir. AMPK'nin aktivasyonu LKB1 (serine-threonine kinase liver kinase B1) ve CaMKKβ (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase β) kinazları tarafından da olmaktadır. Diyabetin tedavisinde AMPK'nin aktivasyonu metformin gibi bazı ilaçlar tarafından da olmaktadır. Farmasötik ilaçlara ek olarak, çok sayıda doğal olarak bulunan fitokimyasal bileşiklerin özellikle bazı polifenollerin AMPK'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Bu polifenollerin hem AMPK'yi aktive ettiği hem de Tip 2 diyabetin komplikasyonlarını azalttığı da görülmüştür. Bunlar arasında en fazla bilinen polifenoller resveratrol, kuersetin ve kurmumin'dir. Bunlara ek olarak D vitamini ve K₁ vitamininin de AMPK'yi aktive ettiği ve GLUT4'in translokasyonunu arttırdığı da görülmüştür. Görüldüğü gibi AMPK'nin aktivasyonunun artırılmasının diyabet başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde önemli olduğu görülmüştür. AMPK'nin aktivasyonunun artırılmasında egzersizin yanında fonksiyonel besinlerin ve vitaminlerinde önemli bir yeri olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: AMPK, GLUT4, Diyabet, İnsülin, Fenolik bileşikler, Vitamin

Biochemistry of AMPK: Mechanisms of Action and Importance in the Treatment of Diabetes

Abstract

As an energy sensor, 5'-adenosine monophosphate (AMP) - activated protein kinase (AMPK) coordinates metabolic pathways to maximize cell energy requirements. AMPK, a serine / threonine protein complex, consists of three main subunits. Molecular regulation of AMPK is achieved by phosphorylation of these three main subunits. AMPK is activated at low energy levels (AMP / ADP: ATP). When AMPK is activated in metabolism, anabolic reactions are inhibited and catabolic reactions are activated. When AMPK is activated, protein, fatty acids, glycogen and cholesterol synthesis are inhibited while oxidation of fatty acids, translocation of the GLUT4 protein, and the destruction of damaged cells (autophagy) are activated. Activation of AMPK is also mediated by LKB1 (serine - threonine kinase liver kinase B1) and CaMKKβ (Ca²⁺ / calmodulin-dependent protein kinase β) kinases. Some drugs such as metformin also mediate activation of AMPK in the treatment of diabetes. In addition to pharmaceutical drugs, a large number of naturally occurring

* Sorumlu Yazar: Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0001-9692-0204, mustafa.yaman@izu.edu.tr

phytochemical compounds, especially some polyphenols, have been shown to activate AMPK. These polyphenols have been reported to both activate AMPK and reduce the complications of Type 2 diabetes. Among these, the most known and active polyphenols are resveratrol, quercetin and kurmumin. In addition, vitamin D and vitamin K₁ activate AMPK and increase the translocation of GLUT4. As seen, increasing the activation of AMPK has been shown to be important in the treatment of many diseases, especially diabetes. In addition to exercise, it appears to have an important role of functional nutrients and vitamins in increasing the activation of AMPK.

Keywords: AMPK, GLUT4, Diabetes, Insulin, Phenolic compounds, Vitamin

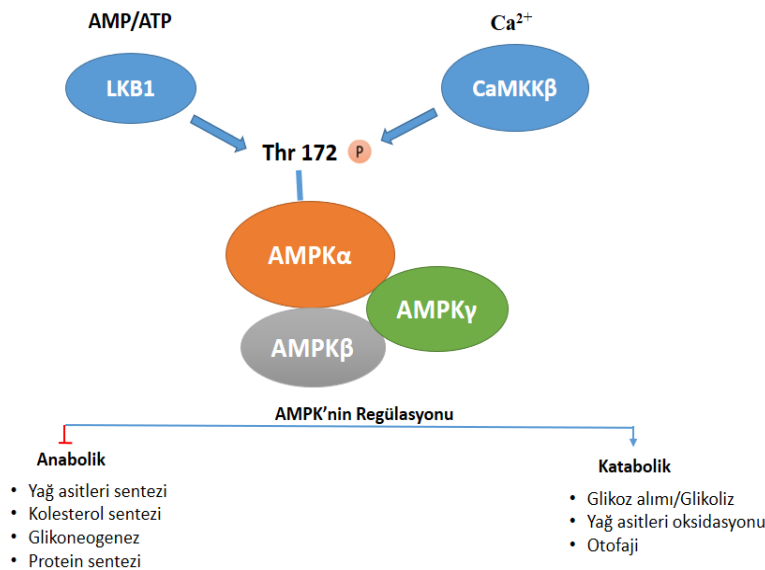
Giriş

5'-adenosine monophosphate (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) hücre enerji dengesinin korunmasında anahtar rol oynamaktadır. Bir hücresel enerji sensörü olarak AMPK, metabolik yolları koordine ederek hücre enerji gereksinimini maksimum seviyede düzenler (Mihaylova vd. 2011; Hardie vd. 2012). AMPK, karaciğer, kas ve yağ dokusunda gerçekleşen lipid, kolesterol ve glikoz metabolizmasını düzenler (Fryer vd. 2002; Saha vd. 2004; LeBrasseur vd. 2006). Günümüzde diyabetin tedavisinde AMPK'nin önemli bir rolü vardır. Metformin gibi sentetik ilaçlar, polifenoller ve egzersiz AMPK düzeyine etki ederek insülden bağımsız bir şekilde GLUT4 proteininin translokasyonunu artırır ve böylece kandaki glikozun hücre içine girişi gerçekleşir (Kim vd. 2016).

AMPK'nin Moleküler Regülasyonu

Bir serin/ treonin protein kompleksi olan AMPK, üç ana alt birimden oluşur (Şekil 1). Bunlar, bir katalitik α -alt birimi (α -1 ve α -2), bir iskelet β -alt birimi (β 1 ve β 2) ve bir düzenleyici γ -alt biriminden (γ 1, γ 2 ve γ 3) oluşur (Kim vd. 2016). AMPK, düşük enerji seviyelerinde (AMP/ADP:ATP) aktive olmaktadır. Örneğin egzersiz sırasında AMPK, ATP tüketen yolları (yağ asidi, protein ve kolesterol sentezi) kapatır ve ATP üreten prosesleri (glikoz alımı ve yağ asidi oksidasyonu) çalıştırarak hücrenin metabolik süreçlerini ve enerji dengesini düzenler (O'Neill, 2013). AMPK, AMP ve ADP tarafından fosforillenmedikçe α -alt birimin aktivasyonu gerçekleşmez. AMP ve ADP, AMPK'nin γ -alt biriminde bulunan Thr 172'ye bağlanarak AMPK'nin fosforilasyonunu artırarak aktive eder (Sanders vd. 2007; Xiao vd.2011). AMPK'nin AMP ve ADP tarafından fosforile edilmesiyle AMPK'nin aktivasyon hızı 100 kattan fazla artmaktadır (Sahlin vd. 1998).

AMPK'yi fosforile eden diğer kinazlardan birisi ise LKB1 (serine–threonine kinase liver kinase B1)'dir. Yapılan çalışmalarda iskelet kaslarında AMPK'nin fosforile edilmesinde LKB1 ana kinaz olarak gösterilmektedir. LKB1, AMPK'nin α -alt biriminin Thr-172'sini fosforilleyerek aktive eder. Bunun yanında CaMKK β (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase β)'de aynı şekilde AMPK'nin α -alt biriminin Thr-172'sini fosforiller. AMP'nin AMPK'nin γ -alt birimine bağlanmasıyla LKB1'in AMPK'nin α -alt biriminde bulunan Thr-172'ye bağlanmasını arttırmaktadır. LKB1'den farklı olarak diğer bir kinaz olan, CaMKK β , ATP/ADP/AMP seviyelerinden bağımsız olarak hücre Ca²⁺ konsantrasyonunun artmasıyla aktive olmakta ve AMPK'yi fosforilleyerek aktive edebilmektedir (Sakamoto vd. 2005; Koh vd. 2006). Egzersiz sırasında iskelet kaslarının kasılmasıyla yoğun bir şekilde ATP harcanır. Bu süreçte hem AMP hem de ADP seviyeleri artarken ATP seviyesi düşer. Egzersiz sırasında AMP ve ADP, AMPK'nin α -alt birimi olan α -1 ve α -2'yi aktive etmektedir. Yoğun egzersiz sırasında yüksek oksijen gereksinimine bağlı olarak AMPK'nin α -1 alt birimi aktive edilirken düşük yoğunluklu egzersiz sırasında ise α -2 alt birimi aktive edilmektedir (Fuji vd.2000; Chen vd. 2000; Hayashi vd.2000).



Şekil 1. AMPK'nin moleküler regülasyonu.

AMPK'nin Metabolik Fonksiyonu

AMPK birçok farklı metabolik ve fizyolojik süreçleri düzenlemektedir. AMPK obezite, inflamasyon, diyabet ve kanser gibi birçok kronik hastalıklarda düzensiz olarak çalışır. AMPK'nin metabolik ve fizyolojik fonksiyonları bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için oldukça önemlidir. Metabolizmada AMPK aktive olduğunda anabolik reaksiyonlar inhibe edilirken katabolik reaksiyonlar aktive edilmektedir. AMPK aktive olduğunda protein, yağ asitleri, glikojen ve kolesterol sentezi inhibe edilirken yağ asitlerinin oksidasyonu, kan glukoz seviyesini düzenlemesi (insülden bağımsız bir şekilde GLUT4 proteininin translokasyonu) ve hasarlı hücrelerin yok edilmesi (otofaji) işlemi aktive edilir (Jeo, 2016; Kim vd. 2016).

Yağ Metabolizması

AMPK, yağ asitleri (FA), kolesterol ve trigliseritlerin (TG) novo sentezini inhibe ederken FA alımını ve β -oksidasyonu aktive eder. AMPK inhibe edici fosforilasyonunu indükleyerek FA sentezini iki şekilde engeller. Asetil CoA'nın Malonil CoA'ya karboksillemesi yağ asidi sentezinin ilk basamağıdır. Bu reaksiyon Asetil-CoA karboksilaz 1 (ACC1) ile katalizlenir ve yağ asidi sentezinin hız sınırlayıcı basamağıdır (Calamaras vd. 2012; Hardie vd. 2002). AMPK bu enzimi inhibe ederek yağ asitlerinin sentezini engeller. Hücrelerde aşırı miktarda FA'nın birikmesi Triaçil Gliserol (TAG) olarak depolanmasına neden olur. TAG sentezi gliserol-3-fosfat açıltransferaz tarafından katalizlenir. AMPK bu enzimi inhibe ederek TAG sentezini engeller. Fakat AMPK'nin bu düzenlemeyi doğrudan fosforilasyon ile ya da dolaylı düzenleme yoluyla inhibe edip etmediği belirsizdir (Muoio vd. 1999). Bunun yanında AMPK kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan 3-Hidroksi-3-Metilglutaril CoA (HMG-CoA) redüktazın fosforilasyonunu indükleyerek kolesterol sentezini inhibe eder (Habets vd. 2009). AMPK lipid anabolizmasını inhibe ederken lipid katabolizmasını aktive eder. AMPK, plazma membranında bulunan yağ asitleri taşıyıcı protein olan CD36'nın translokasyonunu arttırarak hücre içine FA alımını arttırır. Fakat bu mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Hücre içine alınan FA'lar, karnitin palmitoiltransferaz-1 (CPT-1) ile mitokondri içine alınır ve yağların beta oksidasyonu gerçekleşir. AMPK, CPT-1'in aktivitesini arttırır ve Asetil-CoA karboksilaz 2 (ACC2)'nin fosforilasyonu da malonil-CoA oluşumunu inhibe ederek yağ asitleri sentezini engeller. Bunun yanında AMPK yağ asitleri oksidasyonuna bağlı olarak ortamdaki serbest yağ asitleri miktarını kontrol eder. Bu kontrol ise TAG'lerin yapımı (lipogenez) ya da yıkımını (lipoliz) arasındaki dengenin sağlanması ile olur (Habets vd. 2009; Liv vd. 2011). Ayrıca AMPK hücre membranında kolesterol seviyesini düşürerek insulin tarafından uyarılan GLUT4'ün etkisini arttırdığı da bilinmektedir (Habberger vd. 2012).

Protein Sentezi

Protein sentezi yüksek enerji gerektiren bir prosedir. Fakat hücrenin yüksek enerji ihtiyacından dolayı bu proses inhibe olur. Rapamisin (mTOR) bir serin / treonin kinazdır ve ribozomal protein sentezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İskelet kas kütlelerinin korunmasında (mTOR)'un önemi büyüktür. Hücresel enerji ihtiyacına bağlı olarak AMPK protein sentezinin gerçekleşmesinde rol alan mTOR'u inhibe ederek protein sentezini durdurur (Hoppe vd. 2009; O'Neill, 2013).

Otofaji

Hasarlı hücrelerin yok edilmesi (otofaji) işleminde görev alan bir serin / treonin protein kinaz olan ULK1/2 AMPK tarafından fosforillenerek aktive edilir ve hücrenin otofaji işlemi gerçekleşir. Mitekondriyal metabolizmada moleküler oksijenin kullanılmasıyla superoksit ($\bullet\text{O}_2^-$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil serbest radikaller ($\bullet\text{OH}$) ortaya çıkar. Bu serbest radikaller yağlar, proteinler ve DNA'ya hasar verir ve hücrenin ölümüne ya da kısmi hasarına neden olurlar. AMPK tarafından aktive edilen ULK1/2 hasar görmüş hücrelerde otofaji işlemini gerçekleştirir (Kosztelnik vd. 2018).

Glikozun Regülasyonu

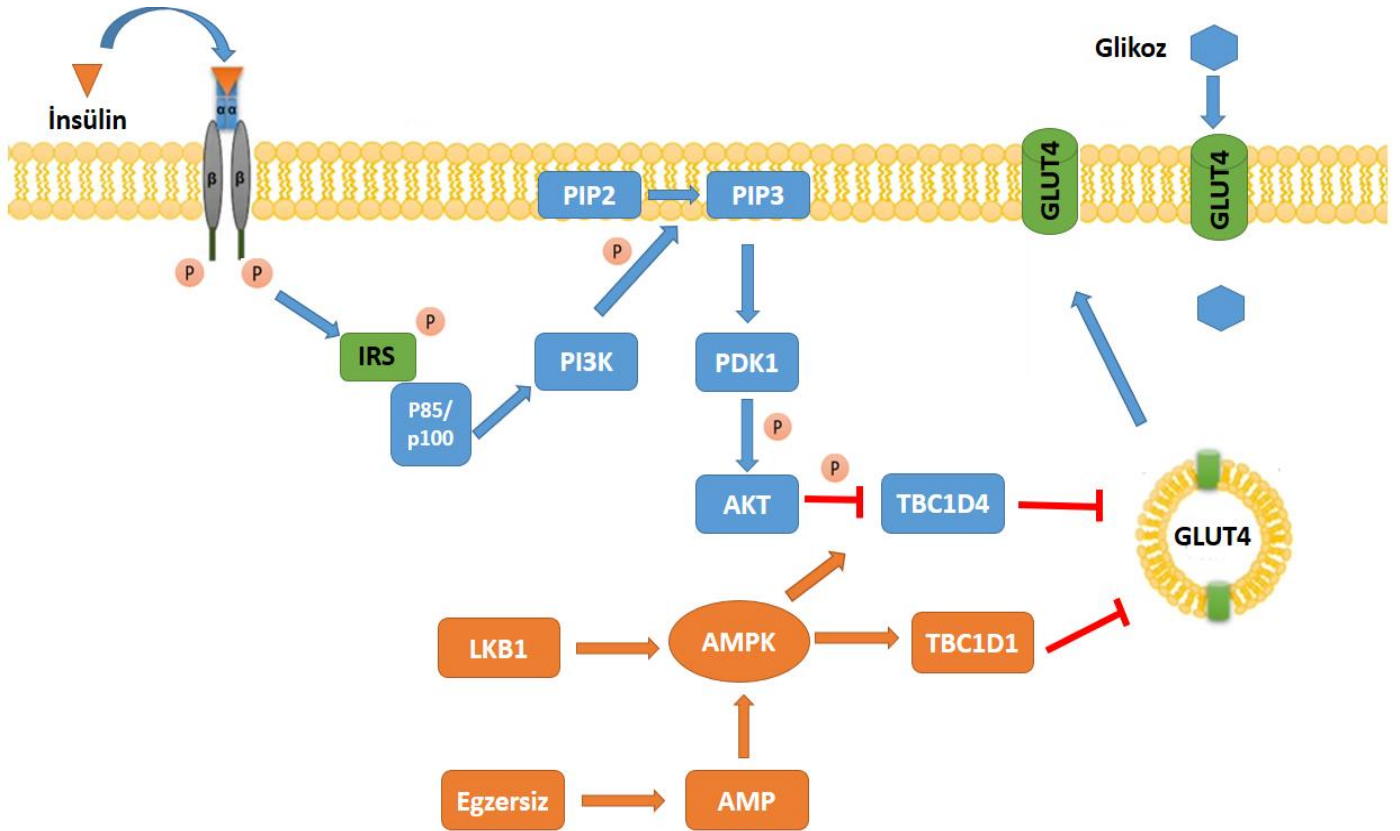
Diyetle almış olduğumuz ana karbonhidrat kaynağımız nişastadır. Bunun yanında meyve, sebze ve süt ürünlerinden de belirli miktarda serbest glikoz ve diğer serbest monosakkaritler alınır. Nişasta glikoz birimlerinin α 1,4 yada α 1,6 bağları ile birbirine bağlanmaları ile oluşur. Nişastanın sindirimi daha çok ince bağırsakta pankreastan salgılanan α amilaz enzimi ile gerçekleşir. Sindirim sonucu oluşan serbest glikozlar ince bağırsaktan emilir ve kana karışır. Kan glikoz düzeyi belirli sınırlara ulaştığında pankreasın beta hücrelerinden insülin hormonu salgılanır (Butterworth vd. 2011; Mann vd. 2007; Ao vd. 2007). İnsülin hücre membranında bulunan insulin reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörleri iki α ve iki β alt biriminden oluşan tetramer yapıda bir glikoproteindir. İnsülin reseptörlerinin α alt zincirleri membranın dış yüzeyinde β zincirleri ise sitozolik yüzeyde yer alır. İnsülin bu reseptörün α alt birimine bağlandığında insülin reseptörü aktiflenir. Reseptörün uyarılmasıyla β alt birimindeki tirozin kalıntıları fosforillenir. Fosforillenen tirozin kinaz insulin reseptörü (IRS)'nün izoformlarını fosforiller ve IRS aktif hale gelir. Daha sonra p85 düzenleyici alt birim ve katalitik p100 alt birim ile birlikte fosfotidilinozitol 3 kinaz (PI3K) IRS'ye bağlanır. Aktiflenmiş PI3K membran lipidi olan fosfotidilinozitol 4, 5-bifosfatı (PIP2) fosforiller ve PIP2'yi fosfotidilinozitol 3, 4, 5-trifosfata (PIP3) dönüştürür. PIP3'ün uyarılmasıyla bir serin/treonin kinaz olan fosfotidilinozitol bağımlı kinaz 1 (PDK-1) aktifler. Daha sonra AKT, PDK-1 tarafından fosforillenir ve aktif hale gelir. Aktif hale gelen AKT, AS160 (TBC1D4) 'ı fosforile eder ve AS160 inhibe olur. AS160, GLUT4 proteininin vesiküllerdeki translokasyonunu inhibe eder. Fakat AS160'ın AKT tarafından fosforillenmesiyle de AKT seviyesi azalır ve GLUT4'ün translokasyonu artar. GLUT4'ün hücre membranına bağlanmasıyla glikozun hücre içine alımı gerçekleşir (Shaw vd. 2011; O'Neill, 2013; Świdarska vd. 2018). Buraya kadar insüline bağımlı şekilde GLUT4'ün translokasyonundan bahsedilmiştir. İnsülden bağımsız olarak da GLUT4'ün translokasyonu, AMPK'nin aktif hale gelmesi ile de gerçekleşir. Bu mekanizma AMPK'nin AMP, LKB1 ve egzersiz ile

uyarılması ile olur. Uyarılan AMPK, GTPase aktive edici protein olan TBC1D1'i fosforilleyerek inhibe eder ve GLUT4'ün translokasyonu insülden bağımsız olarak gerçekleşir (Şekil 2) (Brunmair vd. 2004; Frøsieg, 2010).

Hücre enerji dengesine göre (AMP/ATP) AMPK aktivasyonu sağlanır. AMPK ise NAD⁺ oluşumunu aktive eder ve NAD⁺/NADH dengesi NAD⁺ yönünde artar. NAD⁺ artışına bağlı olarak Sirtuin 1 (SIRT1)'in aktivasyonunda artar. SIRT ise LKB1'i aktive etmesiyle AMPK'nin tekrar aktivasyonu sağlanır. Görüldüğü gibi SIRT1 ve AMPK, glikozun hücre içine alınmasında insülden bağımsız sinyal molekülleri olarak ortaya çıkmaktadır (Fulco ve Sartorelli, 2008).

Hücrenin artan ATP ihtiyacına bağlı olarak AMP/ATP oranı değişmektedir. AMPK, AMP tarafından aktive edilir. Hücrenin enerji ihtiyacına bağlı olarak AMPK, glikojen sentaz (GS) enzimini fosforilleyerek inhibe eder. Bunun yanında AMPK, glikojen fosforilaz enzimini de fosforile ederek glikojenin yıkımını sağlar. Bunun yanında AMPK, glikolizin piruvat yönüne aktive edilmesini sağlayan Fosforfruktokinaz-1 enzimini aktive eder. Bu aktivasyon AMPK'nin Fruktoz 2, 6 bifosfat konsantrasyonunu artırılması ile olur (Marsin vd. 2000;2002;Hunter vd. 2011).

Aşırı beslenme ve obezitenin, insülin direnci, diyabet ve kanser gibi kronik hastalıklar için kritik risk faktörleri olduğunu bilinmektedir. Özellikle, üç ana besin kaynağımız olan glikoz, yağ asitleri ve amino asitlerin birikimi AMPK'yı baskılar ve insülin direncine neden olur (Coughlan vd. 2013). Yüksek glikoz seviyeleri AMP/ATP oranını etkilemeden diğer mekanizmalar yoluyla AMPK'yı inhibe eder (Itani vd. 2003). Birincisi, NAD⁺/NADH oranının azalması SIRT1'in ekspresyonunun azalmasına yada dolaylı inhibe olmasına neden olur. Böylece SIRT1-LKB1 yolu inhibe olur. İkincisi, yüksek glikoz seviyeleri, AMPK'nin α alt biriminin fosforillenmesini engeller. Bunun yanında yüksek glikojen birikimi ise AMPK'nin aktivasyonunu yavaşlatır. Yüksek seviyede amino asit alımı, özellikle dallı zincirli amino asitler, ATP seviyelerini artırarak AMP/ATP oranını azaltır ve AMPK'yı inhibe eder; fakat, bu mekanizma ile ilgili veriler tam olarak açıklanamamıştır. Yüksek miktardaki doymuş yağ asitleri, sırasıyla PKC ve PP2A'yı aktive eden DAG ve seramid birikimini indükleyerek AMPK'yı inhibe eder. Aşırı besin alımı ile birlikte görülen hiperinsülinemi, AKT'nin fosforilasyonu indükleyerek AMPK'yı inhibe eder (Du vd. 2007; Saha vd. 2010; 2011).



Şekil 2. GLUT4'ün insüline bağımlı ve AMPK yoluyla insülden bağımsız olarak translokasyonu.

Leptin

Adipositler tarafından insülin varlığında salgılanan tokluk ve anti-obezite hormonu olan leptin, iştahı bastırmak için hipotalamusta AMPK'yı inhibe ederek aşırı beslenmeyi önler. Buna karşılık kaslarda leptin hem doğrudan AMP/ATP oranını artırarak hem de hipotalamus-merkezi sinir sistemi eksenini yoluyla dolaylı olarak iskelet kasları gibi periferik dokularda AMPK'yı aktive eder. Fakat hipotalamus ve periferik dokulardaki AMPK'nin bu aktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır. Obez bireylerde leptin direnci sonucu SOCS3 proteininin miktarı artmasıyla AMP/ATP oranı azalır ve bunun sonucunda AMPK'nin aktivasyonu azalır (Minokoshi vd. 2002; Steinberg vd. 2006; Watt vd.2006).

Tip 2 diyabet, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperlipidemi insülin direncinin neden olduğu metabolik bir sendromdur. Uzun süreli aşırı beslenme insülin direncine neden olan faktörlerden biridir. Bunun yanında serbest yağ asitlerinin miktarının artması iskelet kasları, adipositler ve karaciğerde insülin alıcı reseptörün (IRS1/2)'ün fosforilasyonunu engelleyerek insülin direncine neden olmaktadır. Kalori kısıtlaması ve sağlıklı beslenmenin yaşlanma üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Egzersiz ve kas kasılması AMPK düzeyini artırırken yaşlanma ile birlikte AMPK aktivasyonu azalır (Jeon, 2016). Fiziksel aktivite esnasında AMPK'nin aktivasyonu kadınlarda erkeklere göre daha azdır. Bunun nedeni erkeklere göre oksidatif Tip I kas liflerinin yüzdesi ve kılcal damar yoğunluğunun fazla olmasından dolayı kadınların daha az metabolik strese maruz kalmalarıdır (Roepstorff vd. 2006).

AMPK'nin Aktivatörleri

Metformin, *Galega officinalis* bitkisinde bulunan guanidine'nin sentetik türevidir. Metformin hepatik glikoz üretimini azaltma ve periferik insülin duyarlılığını artırma kabiliyeti nedeniyle birinci basamak anti-diyabetik bir ilaçtır. Metformin AMPK'yi uyararak yağ asidi oksidasyonu ve glikoz alımını artırır. Metformin mitokondriyal solunum zincirinin kompleks I'ini inhibe ederek AMP/ATP oranının artmasına neden olur. Ayrıca epidemiyolojik bir çalışmada diyabetik hastalarda metformin kullanımının çeşitli kanserlerin insidansını önemli ölçüde azalttığını gösterilmiştir (Doran ve Halestrap, 2000; Zhou vd. 2001; Foretz vd. 2014).

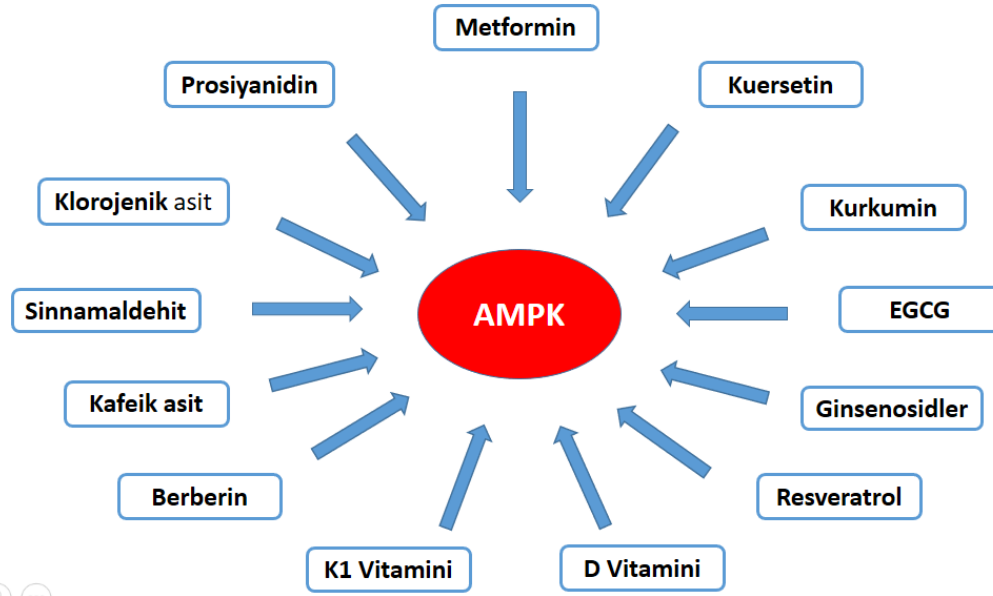
AMPK'nin aktivasyonu, hüresel ATP, ADP veya AMP seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadan doğrudan aktive edici bileşikler ile de olabilir. Doğrudan aktive edici bu bileşikler AMPK kompleksinin alt birimlerine (alfa, beta, gama) bağlanarak AMPK'nin konformasyonunda değişikliklere yol açar ve aktivasyon sağlanır. Bazı doğrudan aktive edici bileşikler 5-Aminoimidazole-4-carboxamide riboside, Thienopyridone (A-769662), benzimidazole (Compound 911) türevleri, Salicylate (pro-drug of Aspirin), Compound-13,PT-1 ve MT 63-78 (Debio0930)'dir (Kim vd. 2016).

Farmasötik ilaçlara ek olarak, çok sayıda doğal olarak bulunan fitokimyasal bileşikler özellikle bazı polifenoller AMPK'yi aktive ettiği gösterilmiştir (Şekil 3). Bu polifenollerin hem AMPK'yi aktive ettiği hem de Tip 2 diyabetin komplikasyonlarını azalttığı da belirtilmiştir. Bunlar arasında en bilinen ve en çok tki gösteren polifenoller kırmızı üzümlerde bulunan resveratroidir (Baur vd. 2006; Park vd. 2007). Resveratrol, anti-kanser ve anti-hiperlipidemik gibi sağlığı geliştirici özellikleri vardır. Resveratrol hem AMPK'yi hem de Akt'nin fosforilasyonunu aktive ederek GLUT4'ün translokasyonunu teşvik ettiği görülmüştür (Penumathsa vd. 2008). Diğer polifenoller olan meyve, sebze ve tahıllar gibi birçok bitkide bulunan kuersetin (Ahn vd. 2008), yeşil çayda bulunan epigallocatechin gallate (Lee vd. 2006), coptis chinensis bitkisinde berberin (Hwang vd. 2005) ve Curcuma longa'de bulunan kurkumin'in AMPK'yi aktive ettiği bilinmektedir (Kim vd. 2009). AMPK'nin bu bileşikler tarafından aktive edilebilmesi için AMP seviyelerinin yükselmesi gerekir. Çünkü bu bileşiklerin çoğunun mitokondriyal ATP üretimini inhibe ettiği bilinmektedir. Resveratrol, kuersetin, epigallocatechin-3-gallate ve kurkumin mitokondriyal F1F0 - ATPase/ATPsentazı, berberin ise solunum zincirindeki kompleks I'i inhibe eder. Dolayısıyla bu polifenoller tarafından AMPK'nin aktive edilmesi için AMP/ATP oranının yüksek olması gerekir. Bu mekanizmanın etkin bir şekilde çalışması için özellikle egzersiz ile desteklenmesi gerekir (Zheng ve Ramirez; Gledhill vd. 2007).

Klorojenik asit, insülin sinyal mekanizmasında hem AKT'nin fosforilasyonunu artırır hem de insülinin bağımsız bir şekilde AMPK'nin fosforilasyonunu indükleyerek GLUT4'ün translokasyonunu artırır (Ong vd. 2012). Kafeik asitte aynı şekilde AMPK'nin aktivasyonunu indükleyerek insülinin bağımsız şekilde GLUT4'ün translokasyonunu artırarak glikozun hücre içine alınmasını sağlar (Yagasaki vd. 2014). Bir çay kateşini olan Epigallocatechin gallat (EGCG), anti-diyabetik olarak bilinir. Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada oral olarak bir seferde EGCG (75 mg/kg vücut ağırlığında) verildiğinde sıçanların iskelet kasında GLUT4 translokasyonunu arttırdığı görülmüştür (Ueda vd.2008). Kakao likör prosiyanidin ekstresi genel olarak % 4.3 kateşin, % 6.1 epikateşin ve % 39.4 prosiyanidin'den oluşmaktadır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen fareler 13 hafta boyunca kakao likör prosiyanidini ile beslendiğinde kakao likör prosiyanidininin farelerde hiperglisemi, glikoz intoleransı ve yağ birikimini bastırdığı görülmüştür. Bunun yanında kakao likör prosiyanidin'nin AMPK'yi aktive ederek GLUT4 translokasyonunu arttırdığı görülmüştür (Yagasaki, 2014).

Kurkumin zerdeçalda bulunan bir bileşendir. Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada AMPK'yi aktive ettiği ve hücre içine glikoz alımını arttırdığı bildirilmiştir. Bunun yanında kurkuminin prediyabetik hastalarda yararlı etkileri olduğu da bildirilmiştir. Yapılan bir klinik çalışmada 9 ay boyunca prediyabetik hastalara kurkumin verilmiş (1500 mg/gün), sonuçta kurkumin tedavisinin, çok küçük yan etkilerle birlikte, hücrelerin genel fonksiyonunu iyileştirdiği ve prediyabetik hasta sayısını azalttığı da görülmüştür (Chuengsamarn. vd. 2012).

Günümüzde alternatif tıpta tarçının içinde bulunan sinamaldehyt diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır. Sinamaldehyt, diyabetik sıçanların iskelet kasında GLUT4'ün translokasyonunu aktive ettiği ve hücre içine glikozun alımını arttırdığı görülmüştür. Tarçın-polifenol ekstraktı ile zenginleştirilmiş bir sıvı gıda matrisi, obez ve hiperglisemik farelere verildiğinde kan şekerini düzenlediği ve Tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağladığı bildirilmiştir (Anand vd. 2010).



Şekil 3. AMPK'nin bazı aktivatörleri.

Panax ginsengin Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bugüne kadar Panax bitki cinsinden yapısal olarak 80'den fazla ginsenosid izole edilmiştir. Bu ginsenosidlerden Rb1, Rb2, Rc, Re, Rg1, Rg2 ve Rg3 gibi bir dizi ginsenositin AMPK'yi aktive ettiği de bilinmektedir. Bu ginsenosidler AMPK'yi aktive ederek glikoz alımını artırırken , trigliserit, kolesterol ve hepatik glikoz üretiminde inhibe eder. Ginsenosidler tarafından AMPK'nin aktivasyon mekanizmaları büyük ölçüde bilinmemektedir. Fakat Rb1'in hücre içi AMP/ATP oranını artırdığı ve dolayısıyla AMPK'yi aktive ettiği görülmüştür (Shen vd. 2013).

Hücre içi enerji seviyeleri AMP/ATP, AMPK aktivitesi için önemli bir belirleyici olmasına rağmen, AMPK, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre düzeyine oldukça duyarlıdır. Bu durumda oksidatif stres hücre içi ATP tükenmesine neden olur. Bununla birlikte, son çalışmalar ROS'nin hücre ATP'de bir azalma olmadan bile AMPK aktivasyonunu uyarabildiğini göstermiştir. AMPK'nin α alt biriminin oksidatif modifikasyonu ile AMPK'nin oksidatif stres koşulları altında aktifleştirildiği görülmüştür. Görüldüğü gibi hücre içinde ATP seviyelerinde bir azalma olmadan AMPK, ROS'ler tarafından aktive edilebilmektedir (Choi vd. 2001; Wu vd. 2012).

K₁ vitamini ve Tip 2 diyabet arasındaki ilişkiye yönelik sınırlı sayıda çalışma vardır. Yüksek yağlı diyetle beslenen Tip 2 diyabetli farelere 8 hafta boyunca 1, 3 ve 5 µg/kg K₁ vitamin takviyesi verildiğinde SIRT1/AMPK sinyal yolunu düzenleyerek açlık kan glikozunu ve insülin direncini azalttığı görülmüştür (Dihingia vd. 2018). Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 1, 25 (OH)₂ D₃ ve kolekalsiferol takviyesinin oksidatif stresi azalttığı ve SIRT1'in ekspresyonunun artışına bağlı olarak AMPK'nin fosforilasyonunu arttırdığı da görülmüştür. Bunun yanında insüline bağımlı IRS1/PI3K/PIP3/AKT sinyal mekanizmasını da uyararak GLUT4'ün translokasyonunu aktive ederek kan glikoz seviyesini kontrol ettiği de görülmüştür (Manna vd. 20017).

Sonuç

AMPK'nin; lipit, kolesterol ve glikoz metabolizmasını düzenleyerek, hücre enerji dengesini maksimum seviyede tuttuğu görülmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda görüldüğü gibi AMPK'nin aktivasyonunun artışının diyabet, kanser, yaşlanma ve birçok metabolik hastalığın tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Günümüzde diyabetin tedavisinde AMPK'nin önemli bir rolü olduğu görülmektedir. Örneğin metformin gibi sentetik ilaçların, polifenoller ve egzersiz AMPK düzeyine etki ederek insülin bağımsız bir şekilde GLUT4 proteininin translokasyonunu arttırdığı ve kan glikoz seviyesini dengelediği görülmektedir. Bunun yanında sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda yağda eriyen vitaminlerden D ve K₁ vitaminlerinin insülin bağımsız bir şekilde AMPK aktivasyonunu artırarak GLUT4 proteininin translokasyonunu arttırdığı ve kan glikoz düzeyini dengelediği görülmüştür. Görüldüğü gibi AMPK'nin aktivasyonunun artırılması diyabet başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde önemli olduğu görülmüştür. AMPK'nin aktivasyonunun artırılmasında egzersizin yanında fonksiyonel besinlerin, D vitamini ve K₁ vitamin'in önemli bir yeri olduğu görülmektedir.

Kaynakça

[1] Ahn, J., Lee, H., Kim, S., Park, J., & Ha, T. (2008). The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. *Biochemical and biophysical research communications*, 373(4), 545-549.

- [2] Anand, P., Murali, K. Y., Tandon, V., Murthy, P. S., & Chandra, R. (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-biological interactions*, 186(1), 72-81.
- [3] Ao, Z., Quezada-Calvillo, R., Sim, L., Nichols, B. L., Rose, D. R., Sterchi, E. E., & Hamaker, B. R. (2007). Evidence of native starch degradation with human small intestinal maltase-glucoamylase (recombinant). *FEBS letters*, 581(13), 2381-2388.
- [4] Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., ... & Pistell, P. J. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337.
- [5] Brunmair, B., Staniek, K., Gras, F., Scharf, N., Althaym, A., Clara, R., ... & Fürsinn, C. (2004). Thiazolidinediones, like metformin, inhibit respiratory complex I: a common mechanism contributing to their antidiabetic actions?. *Diabetes*, 53(4), 1052-1059.
- [6] Butterworth, P. J., Warren, F. J., & Ellis, P. R. (2011). Human α -amylase and starch digestion: An interesting marriage. *Starch-Stärke*, 63(7), 395-405.
- [7] Calamaras, T. D., Lee, C., Lan, F., Ido, Y., Siwik, D. A., & Colucci, W. S. (2012). Post-translational modification of serine/threonine kinase LKB1 via adduction of the reactive lipid species 4-hydroxy-trans-2-nonenal (HNE) at lysine residue 97 directly inhibits kinase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 287(50), 42400-42406.
- [8] Chen, T. C., & Hsieh, S. S. (2000). The effects of repeated maximal voluntary isokinetic eccentric exercise on recovery from muscle damage. *Research quarterly for exercise and sport*, 71(3), 260-266.
- [9] Choi, S. L., Kim, S. J., Lee, K. T., Kim, J., Mu, J., Birnbaum, M. J., ... & Ha, J. (2001). The regulation of AMP-activated protein kinase by H₂O₂. *Biochemical and biophysical research communications*, 287(1), 92-97.
- [10] Chuengsamarn, S., Rattanamongkolgul, S., Luechapudiporn, R., Phisalaphong, C., & Jirawatnotai, S. (2012). Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35(11), 2121-2127.
- [11] 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.
- [12] Dihingia, A., Ozah, D., Ghosh, S., Sarkar, A., Baruah, P. K., Kalita, J., ... & Manna, P. (2018). Vitamin K1 inversely correlates with glycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes (T2D) and positively regulates SIRT1/AMPK pathway of glucose metabolism in liver of T2D mice and hepatocytes cultured in high glucose. *The Journal of nutritional biochemistry*, 52, 103-114
- [13] Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*, 348(3), 607-614.
- [14] Du, M., Shen, Q. W., Zhu, M. J., & Ford, S. P. (2007). Leucine stimulates mammalian target of rapamycin signaling in C2C12 myoblasts in part through inhibition of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Journal of animal science*, 85(4), 919-927.
- [15] Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell metabolism*, 20(6), 953-966.
- [16] Frøsig, C., Pehmøller, C., Birk, J. B., Richter, E. A., & Wojtaszewski, J. F. (2010). Exercise-induced TBC1D1 Ser237 phosphorylation and 14-3-3 protein binding capacity in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 588(22), 4539-4548.
- [17] Fryer, L. G., Parbu-Patel, A., & Carling, D. (2002). The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), 25226-25232.
- [18] Fujii, N., Hayashi, T., Hirshman, M. F., Smith, J. T., Habinowski, S. A., Kaijser, L., ... & Thorell, A. (2000). Exercise induces isoform-specific increase in 5' AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 273(3), 1150-1155.
- [19] Fulco, M., & Sartorelli, V. (2008). Comparing and contrasting the roles of AMPK and SIRT1 in metabolic tissues. *Cell cycle*, 7(23), 3669-3679.
- [20] Gledhill, J. R., Montgomery, M. G., Leslie, A. G., & Walker, J. E. (2007). Mechanism of inhibition of bovine F1-ATPase by resveratrol and related polyphenols. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), 13632-13637.
- [21] Habegger, K. M., Hoffman, N. J., Ridenour, C. M., Brozinick, J. T., & Elmendorf, J. S. (2012). AMPK enhances insulin-stimulated GLUT4 regulation via lowering membrane cholesterol. *Endocrinology*, 153(5), 2130-2141.
- [22] Habets, D. D., Coumans, W. A., El Hasnaoui, M., Zarrinpashneh, E., Bertrand, L., Viollet, B., ... & Glatz, J. F. (2009). Crucial role for LKB1 to AMPK α 2 axis in the regulation of CD36-mediated long-chain fatty acid uptake into cardiomyocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1791(3), 212-219.
- [23] Hardie, D. G., & Pan, D. A. (2002). Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase.
- [24] Hardie, D. G., Ross, F. A., & Hawley, S. A. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature reviews Molecular cell biology*, 13(4), 251.
- [25] Hayashi, T., Hirshman, M. F., Fujii, N. S. A. H., Habinowski, S. A., Witters, L. A., & Goodyear, L. J. (2000). Metabolic stress and altered glucose transport: activation of AMP-activated protein kinase as a unifying coupling mechanism. *Diabetes*, 49(4), 527-531.
- [26] Hoppe, S., Bierhoff, H., Cado, I., Weber, A., Tiebe, M., Grummt, I., & Voit, R. (2009). AMP-activated protein kinase adapts rRNA synthesis to cellular energy supply. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(42), 17781-17786.
- [27] Hunter, R. W., Treebak, J. T., Wojtaszewski, J. F., & Sakamoto, K. (2011). Molecular mechanism by which AMP-activated protein kinase activation promotes glycogen accumulation in muscle. *Diabetes*, 60(3), 766-774.
- [28] Hwang, J. T., Park, I. J., Shin, J. I., Lee, Y. K., Lee, S. K., Baik, H. W., ... & Park, O. J. (2005). Genistein, EGCG, and capsaicin inhibit adipocyte differentiation process via activating AMP-activated protein kinase. *Biochemical and biophysical research communications*, 338(2), 694-699.
- [29] Itani, S. I., Saha, A. K., Kurowski, T. G., Coffin, H. R., Tornheim, K., & Ruderman, N. B. (2003). Glucose autoregulates its uptake in skeletal muscle: involvement of AMP-activated protein kinase. *Diabetes*, 52(7), 1635-1640.

- [30] Jeon, S. M. (2016). Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental & molecular medicine*, 48(7), e245.
- [31] Kim, J., Yang, G., Kim, Y., Kim, J., & Ha, J. (2016). AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. *Experimental & molecular medicine*, 48(4), e224.
- [32] Kim, T., Davis, J., Zhang, A. J., He, X., & Mathews, S. T. (2009). Curcumin activates AMPK and suppresses gluconeogenic gene expression in hepatoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 388(2), 377-382.
- [33] Koh, H. J., Arnolds, D. E., Fujii, N., Tran, T. T., Rogers, M. J., Jessen, N., ... & Kulkarni, R. N. (2006). Skeletal muscle-selective knockout of LKB1 increases insulin sensitivity, improves glucose homeostasis, and decreases TRB3. *Molecular and cellular biology*, 26(22), 8217-8227.
- [34] Kosztelnik, M., Kurucz, A., Papp, D., Jones, E., Sigmond, T., Barna, J., ... & Vellai, T. (2018). Suppression of AMPK/aak-2 by NRF2/SKN-1 down-regulates autophagy during prolonged oxidative stress. *The FASEB Journal*, 33(2), 2372-2387.
- [35] LeBrasseur, N. K., Kelly, M., Tsao, T. S., Farmer, S. R., Saha, A. K., Ruderman, N. B., & Tomas, E. (2006). Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 291(1), E175-E181.
- [36] Lee, Y. S., Kim, W. S., Kim, K. H., Yoon, M. J., Cho, H. J., Shen, Y., ... & Hohnen-Behrens, C. (2006). Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes*, 55(8), 2256-2264.
- [37] Li, Y., Xu, S., Mihaylova, M. M., Zheng, B., Hou, X., Jiang, B., ... & Gao, B. (2011). AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell metabolism*, 13(4), 376-388.
- [38] Mann, J., Cummings, J. H., Englyst, H. N., Key, T., Liu, S., Riccardi, G., ... & Vorster, H. H. (2007). FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *European journal of clinical nutrition*, 61(S1), S132.
- [39] Manna, P., Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Vitamin D supplementation inhibits oxidative stress and upregulate SIRT1/AMPK/GLUT4 cascade in high glucose-treated 3T3L1 adipocytes and in adipose tissue of high fat diet-fed diabetic mice. *Archives of biochemistry and biophysics*, 615, 22-34.
- [40] Marsin, A. S., Bertrand, L., Rider, M. H., Deprez, J., Beauloye, C., Vincent, M. F., ... & Hue, L. (2000). Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Current biology*, 10(20), 1247-1255.
- [41] Marsin, A. S., Bouzin, C., Bertrand, L., & Hue, L. (2002). The stimulation of glycolysis by hypoxia in activated monocytes is mediated by AMP-activated protein kinase and inducible 6-phosphofructo-2-kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 277(34), 30778-30783.
- [42] Mihaylova, M. M., & Shaw, R. J. (2011). The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nature cell biology*, 13(9), 1016.
- [43] 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.
- [44] Muoio, D. M., Seefeld, K., Witters, L. A., & Coleman, R. A. (1999). AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target. *Biochemical Journal*, 338(3), 783-791.
- [45] O'Neill, H. M. (2013). AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. *Diabetes & metabolism journal*, 37(1), 1-21.
- [46] Ong, K. W., Hsu, A., & Tan, B. K. H. (2012). Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes. *PLoS one*, 7(3), e32718.
- [47] Park, C. E., Kim, M. J., Lee, J. H., Min, B. I., Bae, H., Choe, W., ... & Ha, J. (2007). Resveratrol stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. *Experimental & molecular medicine*, 39(2), 222.
- [48] Penumathsa, S. V., Thirunavukkarasu, M., Zhan, L., Maulik, G., Menon, V. P., Bagchi, D., & Maulik, N. (2008). Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the caveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signalling pathway in diabetic myocardium. *Journal of cellular and molecular medicine*, 12(6a), 2350-2361.
- [49] Roepstorff, C., Thiele, M., Hillig, T., Pilegaard, H., Richter, E. A., Wojtaszewski, J. F., & Kiens, B. (2006). Higher skeletal muscle α 2AMPK activation and lower energy charge and fat oxidation in men than in women during submaximal exercise. *The Journal of physiology*, 574(1), 125-138.
- [50] Saha, A. K., Avilucea, P. R., Ye, J. M., Assifi, M. M., Kraegen, E. W., & Ruderman, N. B. (2004). Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*, 314(2), 580-585.
- [51] 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.
- [52] Saha, A. K., Xu, X. J., Lawson, E., Deoliveira, R., Brandon, A. E., Kraegen, E. W., & Ruderman, N. B. (2010). Downregulation of AMPK accompanies leucine- and glucose-induced increases in protein synthesis and insulin resistance in rat skeletal muscle. *Diabetes*, 59(10), 2426-2434.
- [53] Sahlin, K., Tonkonogi, M., & Söderlund, K. (1998). Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, 162(3), 261-266.
- [54] Sakamoto, K., McCarthy, A., Smith, D., Green, K. A., Hardie, D. G., Ashworth, A., & Alessi, D. R. (2005). Deficiency of LKB1 in skeletal muscle prevents AMPK activation and glucose uptake during contraction. *The EMBO journal*, 24(10), 1810-1820.
- [55] Sanders, M. J., Grondin, P. O., Hegarty, B. D., Snowden, M. A., & Carling, D. (2007). Investigating the mechanism for AMP activation of the AMP-activated protein kinase cascade. *Biochemical Journal*, 403(1), 139-148

- [56] Shaw, L. M. (2011). The insulin receptor substrate (IRS) proteins: at the intersection of metabolism and cancer. *Cell Cycle*, 10(11), 1750-1756.
- [57] Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., ... & Liu, M. (2013). Ginsenoside Rb1 reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats. *Journal of lipid research*, 54(5), 1430-1438.
- [58] Steinberg, G. R., McAinch, A. J., Chen, M. B., O'Brien, P. E., Dixon, J. B., Cameron-Smith, D., & Kemp, B. E. (2006). The suppressor of cytokine signaling 3 inhibits leptin activation of AMP-kinase in cultured skeletal muscle of obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(9), 3592-3597.
- [59] Świdarska, E., Strycharz, J., Wróblewski, A., Szemraj, J., Drzewoski, J., & Śliwińska, A. (2018). Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. In *Glucose Transport. IntechOpen*.
- [60] Ueda, M., Nishiumi, S., Nagayasu, H., Fukuda, I., Yoshida, K. I., & Ashida, H. (2008). Epigallocatechin gallate promotes GLUT4 translocation in skeletal muscle. *Biochemical and biophysical research communications*, 377(1), 286-290.
- [61] Watt, M. J., Dzamko, N., Thomas, W. G., Rose-John, S., Ernst, M., Carling, D., ... & Steinberg, G. R. (2006). CNTF reverses obesity-induced insulin resistance by activating skeletal muscle AMPK. *Nature medicine*, 12(5), 541.
- [62] Wu, Y., Viana, M., Thirumangalathu, S., & Loeken, M. R. (2012). AMP-activated protein kinase mediates effects of oxidative stress on embryo gene expression in a mouse model of diabetic embryopathy. *Diabetologia*, 55(1), 245-254.
- [63] Xiao, B., Sanders, M. J., Underwood, E., Heath, R., Mayer, F. V., Carmena, D., ... & Saiu, P. (2011). Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature*, 472(7342), 230.
- [64] Yagasaki, K. (2014). Anti-diabetic phytochemicals that promote GLUT4 translocation via AMPK signaling in muscle cells. *Nutrition and Aging*, 2(1), 35-44.
- [65] Zheng, J., & Ramirez, V. D. (2000). Inhibition of mitochondrial proton F0F1-ATPase/ATP synthase by polyphenolic phytochemicals. *British journal of pharmacology*, 130(5), 1115-1123.
- [66] Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., ... & Musi, N. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of clinical investigation*, 108(8), 1167-1174.