

Diabetes Mellitus and Thioredoxin Interactive Protein

Hale ERGİN EĞRİTAĞ¹, Gizem KORAMAZ¹

¹Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, TURKEY

ABSTRACT

Diabetes mellitus is an endocrine disorder with increasing morbidity and mortality rates and today, there are substantial amount of research studies that have been focused on diabetes mellitus and its treatment. However, the underlying mechanisms of formation of various subtypes of the disease and the proteins involved in these mechanisms and the signaling pathways of these proteins have not been fully elucidated. The incidence of this disease, which cannot be treated completely, is increasing rapidly as a result of today's sedentary living conditions and unbalanced nutrition. In this sense, molecules, proteins and their pathways that play an important role in the formation of the disease are of great importance for the development of new approaches in the treatment of the disease. Thioredoxin interactive protein (TXNIP) has been discovered in recent years and it is thought to play an important role in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus. TXNIP deficiency protects against type 1 and type 2 diabetes by supporting beta cell survival, while rising TXNIP levels cause beta cell apoptosis. In this review, information about thioredoxin protein which has an important role in diabetes mellitus and etiopathogenesis will be given.

Keywords: Diabetes mellitus, Pancreatic beta cell, Thioredoxin interactive protein

Diabetes Mellitus ve Tiyoredoksin Etkileşimli Protein

ÖZET

Morbidite ve mortalite oranları her geçen gün artan endokrin bir bozukluk olan diabetes mellitus ve tedavisi üzerine günümüzde oldukça fazla araştırma yapılmaktadır. Ancak hala hastalığın çeşitli alt tiplerinin oluşum mekanizmaları ve bu mekanizmalara dahil olan proteinler ile bu proteinlerin sinyal yolları tam olarak aydınlatılamamıştır. Tam olarak tedavisi mümkün olmayan bu hastalığın günümüzde sedanter yaşam koşulları ve dengesiz beslenme sonucunda görülme sıklığı gün geçtikçe hızla artmaktadır. Bu anlamda hastalığın oluşum mekanizmasında etkin rol oynayan moleküller, proteinler ve bunların yollarının aydınlatılması, hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımların oluşması için büyük bir önem arz etmektedir. Tiyoredoksin etkileşimli protein, son yıllarda keşfedilmiş olup, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun patogeneziinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. TXNIP eksikliği, pankreas beta hücrelerinin canlılığını destekleyerek, tip 1 ve tip 2 diabeteye karşı korurken, yükselen TXNIP seviyeleri beta hücreli apoptosise neden olmaktadır. Bu derlemede diabetes mellitus ve etiopatogeneziinde önemli bir rolü olan tiyoredoksin protein hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, Pankreatik beta hücresi, Tiyoredoksin etkileşimli protein

GİRİŞ

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, insülin salgılanmasında, insülinin etki göstermesinde ya da her ikisindeki bozukluğun bir sonucu olarak karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır (18).

Uluslararası diyabet federasyonuna göre 2013 yılında dünyada 382 milyon diyabetli vardır ve bu sayı yetişkinlerin %8,3'ünü oluşturmaktadır. Artış bu şekilde devam ettiği sürece 2035 yılında her 10 kişiden 1'inin diyabetli olacağı düşünülmektedir (13).

Günümüzde DM tanısı koymak için kullanılan kriterler Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ortak görüşü ile hazırlanmıştır (Tablo 1)(32).

Diabetes mellitus, ADA ve DSÖ tarafından yapılan ortak sınıflandırma ile tip 1 DM, tip 2 DM, diğer spesifik tipler ve gestasyonel DM olmak üzere 4 alt sınıf altında değerlendirilmektedir (1,32).

Tip 1 DM; Juvenil başlangıçlı diyabet veya insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) olarak da tanımlanır ve hayat boyu sürer. Bu hastalık süresince pankreasta üretilen insülin hormonu az veya yeterli miktarda salınım göstermediğinden dolayı enerji için kullanılacak glikozun hücre içine girişi engellenmekte ve kanda glikoz miktarı yüksek olmaktadır (32). Tip 1 DM gelişen hastalarda pankreasın langerhans adacıklarında bulunan hücrelerinde yıkım ve insülin azlığı görülmektedir ve adacıklarda glukagon salgılayan alfa (α) hücreleri ve somatostatatin salgılayan D hücreleri korunmuş durumdadır. β hücrelerinde oluşan bu durumun immun sistem yetersizliği veya çeşitli virüslerden kaynaklandığı düşünülmektedir. İmmun sistemde bulunan antikorların β hücrelerinde sitotoksik etkide bulunduğu ve virüs etkenlerinin en önemli nedenlerinin antikor antijen kompleksi olduğu görülmektedir (12). Tip 1 DM, esas olarak endojen β hücre antijenlerine karşı reaksiyon gösteren immun efektör hücrelerin sebep olduğu adacık yıkımlanması ile gelişen otoimmün bir hastalıktır (16).

Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri (32).

	Aşık DM*	İzole IFG	İzole IGT	IFG+ IGT	DM Riski Yüksek
APG(\geq 8. saat açlık)	\geq 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. saat açlık (75 g glikoz)	\geq 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	\geq 200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	\geq %6,5	-	-	-	%5.7-6.4

*Aşık DM tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterliyken, izole IFG, izole IGT ve IGT+IFG için her iki kriterin bulunması şarttır. APG: Açlık plazma glikozu, PG: Plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glikozu, IGT: Bozulmuş glikoz toleransı

Bu durum çoğunlukla doğrudan β hücrelerine karşı gelişen immünolojik aktivite sebebiyle, pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımlanmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu tür otoimmün aktivitenin bulgusu hiperglisemiden birkaç yıl önce oluşur ancak otoantikörlerin varlığı Tip 1 DM sürecinin teşhisiyle ilgilidir (2). Hastalığın standart belirtileri olan kan glikoz seviyesinde artış ve ketozis, hastalığın seyri sırasında β hücrelerinin % 90'dan fazlasının yıkımlanmasından sonra geç dönemde ortaya çıkar (29).

Tip 2 DM ise tüm dünyada en sık görülen diyabet formu olan pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya göreceli yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık batı toplumlarında en önde gelen ölüm nedenlerindedir. Tüm dünya ülkelerinde epidemik olarak görülmektedir. Günümüzde 120 milyon olan diyabetli sayısının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı sanılmaktadır (20). Tip 2 DM yaygın olarak obezite ile ilişkilidir, olguların % 80-90'ı obezdir. Obezite insülin direncini arttırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmaktadır. Obez ve obez olmayan Tip 2 diyabet ayırımı etiyolojik açıdan farklılık oluşturur. Obez Tip 2 diyabetiklerde insülin direnci önemli iken obez olmayan diyabetiklerde insülin salınımında bozukluk ön plandadır (20). Tip 2 DM insülin direnci ve beta hücresi insülin salgı defekti ile birlikte ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci normal miktarda insülinin beklenenden az biyolojik etki göstermesidir. İnsülin direncinin geliştiği durumda ortaya çıkan hiperglisemiyi kompanze etmek için beta hücrelerinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir (hiperinsülinemi). Ancak beta hücresi de fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca insülin salınım eksikliği ve en sonunda diyabet gelişir. Çoğunlukla erişkin yaşlarda, obeziteye bağlı ortaya çıkan tip 2 DM günümüzde adolesanlar ve çocuklarda da görülmeye başlanmıştır (12).

Diyabetin diğer spesifik türleri ise sekonder olarak gelişen diyabet türlerini kapsamaktadır. Hipertroidi, akromegali ve cushingsendromu sıklıkla bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet ile ilişkilidir. Bunun yanında bazı ilaçların kullanımları da DM gelişimine katkıda bulunurlar. Bu ilaçlar arasında hormonlar, atipik antipsikotik ilaçlar ve immünoşüpresif maddeler en sık görülebilir. Buna ek olarak, pankreatit, pankreas kanseri, kistik fibroz ve hemokromatoz gibi pankreas hastalıkları da

down sendromu, klinefelter sendromu, turner sendromu ve prader willi sendromunda olduğu gibi diyabete sebep olabilirler (33).

Bunların yanında gebelikte görülen insülin duyarlılığındaki değişiklikler, artan insülin ihtiyacının karşılanamaması neticesinde gestasyonel diyabete (GD)ye neden olur. GD, maternal pankreatik fonksiyonların gebeliğin diyabetojenik etkisini aşmada yetersiz kalması durumunda oluşur (19). GD ilk defa gebelikte saptanan glikoz tolerans bozukluğudur. GD'nin zamanında tanınması gebe ve fetus sağlığının korunması açısından önem taşır. GD taraması için ideal dönem gebeliğin 24-28. haftalarıdır. Ama diyabet şüphesi uyandıran önemli semptom ve bulgular varsa ilk prenatal muayenede tarama yapılabilir (30).

Diabetes Mellitus Tedavisi ve Tiyoredoksin Etkileşimli Protein

Diyabet tedavisi son birkaç yıl içinde önemli ölçüde gelişmiştir ancak tedavi yaklaşımlarında halen eksiklik vardır. Örneğin, apoptoz ile β -hücreli kütle kaybı, tip 1 ve tip 2 diyabet patogenezinde kritik bir adım olmasına rağmen, bu probleme yönelik yaklaşımlar eksiktir (29).

Son dönemlerde, tiyoredoksin etkileşimli protein (TXNIP), diyabet tedavisi ve insülin üretiminin desteklenmesine ilişkin yeni bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmıştır (21). Bununla ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, TXNIP inhibisyonunun diyabetin önlenmesinin yanında diyabetin tersine çevrilmesi yönündeki faydalı etkilerine ilişkin genetik ve farmakolojik nitelikte bir kanıt konseptini ortaya koymaktadır (36).

Tiyoredoksin etkileşimli proteini kodlayan gen ilk olarak 1,25-dihidroksivitamin D₃ ile tedavi edilen HL-60 insan promiyelositik hücrelerinden 1994'te klonlanmıştır (8). İnsan TXNIP, 391 amino asit kalıntısı içeren ve kromozom 1q21.1 üzerinde kodlanan, 46 kDa'lık her yerde eksprese edilen bir proteindir. TXNIP, türler arasında oldukça korunmuştur. Örneğin, fare TXNIP, insan proteini ile % 94 homoloji gösterir, 395 amino asit içerir ve insan 1q21 kromozomunun eşleştiği olan fare kromozomu 3'ün üzerindeki bir bölgede yer alır (26). TXNIP'in 1998 yılında yakın bir konjenik C3H (HcB-19) fare suşunun kombine hiperlipidemi (Hyplip1) loküsünde spontan

olarak mutasyona uğradığı bulunmuştur (30). Farelerin bu mutasyon sonucunda TXNIP mRNA ve protein düzeylerinin azaldığı buna bağlı olarak da bu farelerde hipoglisemi ile plazma insülin, trigliserid, keton cisimleri ve serbest yağ asitleri seviyelerinde artış gözlenmiştir (4).

TXNIP, SH3 ve PPxY alanları ile karakterize edilen α -arrestin protein ailesine aittir ancak bu proteinler arasında sadece TXNIP, tiyoredoksin ile etkileşime geçebilmektedir (22). TXNIP, tiyoredoksine bağlanarak tiyoredoksini inhibe eder ve böylece hücrel redoks durumunu modüle ederek oksidatif stres oluşturabilir. Tiyoredoksin bir tiol-oksidoredüktaz olup oksidatif strese karşı hücreleri koruyan önemli bir hücrel indirgeme sisteminin bir parçasıdır. Tiyoredoksin sistemi, oksidize proteinleri indirgemek suretiyle tiyoredoksin 2 sistein kalıntısının oksidasyonuna neden olur. İndirgenmiş ve aktif bir duruma dönmek için, tiyoredoksin NADPH'ye bağlı tiyoredoksin redüktaz tarafından geri indirilmelidir. Tiyoredoksin ile olan bu etkileşime dayanarak ve bir hücrel redoks regülatörü olarak işlev gören TXNIP'in sitoplazmada lokalize olduğu düşünülmektedir.

Bununla birlikte ortaya yeni çıkan bulgular TXNIP'in mitokondriyal tiyoredoksin 2'ye bağlandığı, apoptozis sinyali regüle edici kinaz 1 (ASK1) 'i salgıladığı mitokondride de translokasyonunun olabileceğini göstermektedir (28). Bu da, mitokondriyumdan sitokrom c salınmasına, kaspaz-3'ün bölünmesine ve apoptozise yol açar.

TXNIP'nin çekirdekte de lokalize olduğu keşfedilmiştir. TXNIP, MafA gibi insülin üretimi için kritik olan kopyalama faktörleri de dahil olmak üzere hedef genlerin ekspresyonunu kontrol etmek için çeşitli mikroRNA'ların ekspresyonunu düzenlemektedir (27).

Pankreatik beta hücrelerinde TXNIP, 2002 yılında yapılan bir mikroarray çalışmasında glikoza tepki olarak en kuvvetli upregüle olan gen olarak keşfedilmiştir (29). Bu bulgu, TXNIP ekspresyonunun glikoz tarafından düzenlendiğini böylece β -hücre biyolojisinde ve muhtemelen diyabette önemli bir rol oynayabileceğini düşünülmektedir. Pankreatik β -hücreleri antioksidan enzimlerin düşük ekspresyon seviyeleri nedeniyle oksidatif strese karşı aşırı şekilde duyarlıdır ve apoptoz ile fonksiyonel β -hücrelerinin kaybı, hem tip 1 hem

de tip 2 diyabet patogeneğinde çok önemli bir bileşendir (28).

1. Glikoz, İnsülin ve TXNIP

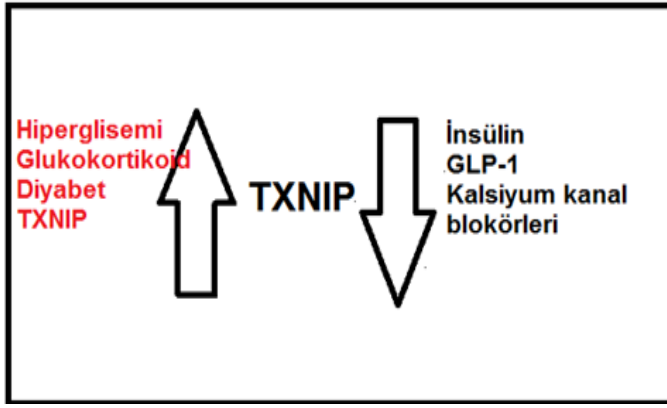
TXNIP geninin glikoz tarafından kuvvetle upregüle edildiği tespit edilmiştir (29). TXNIP'in, CRE karbonhidrat tepki elementi bağlayıcı protein (ChREBP) için bağlanma yeri olarak hizmet ettiği gösterilmiştir. ChREBP, genellikle pankreatik β -hücrelerinde ve karaciğerde olarak eksprese edilir. ChREBP, β -hücre glikoz toksitesinde önemli bir rol oynamaktadır. İskelet kası ve kalp gibi dokular öncelikle ChREBP'in paralogu olan MondoA'yı eksprese eder. ChREBP'ye benzer olarak MondoA, bu dokulardaki TXNIP'in glikoz yanıt verme özelliğini belirtir (29).

Bununla beraber, glikozla uyarılan TXNIP ekspresyonunun palmitat gibi yağ asitleri tarafından engellendiği bulunmuştur (5). Buna karşılık, glukokortikoidlerin, β hücre TXNIP ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (25). Diyabette glikoz indüksiyonu ile uyumlu olarak, β -hücre TXNIP ekspresyonu belirgin şekilde artmaktadır (29). Bunun tersine, insülinin in vitro ortamda β -hücrelerinde, kas ve yağ dokularında TXNIP ekspresyonunu azalttığı ve bu etkinin glikozdaki herhangi bir değişime bağlı olmadığını düşündürdüğü bildirilmiştir (21,25). TXNIP düzeyleri, şiddetli hiperinsülinemi bağlamında bile diyabette dramatik olarak artmaktadır (28).

2. TXNIP ve Transkripsiyon Faktörleri

TXNIP'nin son zamanlarda feedback döngü vasıtasıyla kendisinin ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Bu durum, glikoz gibi herhangi bir TXNIP indüksiyonunun daha da çoğaltılması anlamına gelmektedir. Bu etkiye ChREBP transkripsiyon faktörü aracılık etmektedir (7).

Son zamanlarda, başka bir transkripsiyon faktörü olan forkhead box (Fox)O1'in, TXNIP promotöründe DNA bağlanması için ChREBP ile rekabet ederek ve böylece glikoz kaynaklı TXNIP ekspresyonunu inhibe ederek, β -hücre TXNIP ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir (15). İlginçtir, FoxO1 ayrıca insülin geni ekspresyonunun aktivasyonunda yer alan her iki β -hücre transkripsiyon faktörü olan MafA ve NeuroD'nin indüksiyonunu da düzenlemektedir (28).



Şekil 1. TXNIP sentezini regüle eden faktörler (28)

3. Tiyoredoksin Etkileşimli Protein Roller

TXNIP'in en önemli rolü tiyoredoksin aktif katalitik bölgesinden bağlanmasıdır. Tiyoredoksin 105 aminoasit içeren 12kD büyüklüğünde antioksidan bir proteindir ve hücrel redoks dengesinin sağlanmasında görevlidir. İndirgenmiş tiyoredoksin, aktif bölgesinde ditiyol (-SHSH), yükseltgenmiş tiyoredoksin ise disülfid bağları (-S-S) içerir. Tiyoredoksin redüktaz enzimi, yükseltgenen tiyoredoksinin tekrar indirgenmesini sağlar (23). İndirgenen Tiyoredoksin hedef proteinin disülfid bağına bir H⁺ transfer ederek indirgenmesini sağlarken kendisi yükseltgenir (23). Tiyoredoksin bu mekanizmayı kullanarak ASK1, PTEN gibi alt sinyal iletim molekülleri ile etkileşmektedir. TXNIP'nin ekspresyonunun arttığı durumlarda tiyoredoksinin baskılandığı hücrelerin oksidatif strese daha duyarlı olduğu ve JNK/SAPK sinyal ileti yolağı aracılıklı olarak apoptoza yönlendiği bildirilmiştir (39).

3.1. Hücre Apoptozu

TXNIP'nin β-hücrelerinde aşırı ekspresyonunun apoptozisi teşvik ettiği gösterilmiştir (17). Buna karşılık, TXNIP eksikliğinde Akt / Bcl-xL sinyal vermeyi artırır ve yüksek glikoz durumunda bile β-hücresi canlılığını teşvik eder. Aslında TXNIP, glikoz toksisitesi ile β-hücre apoptozisi arasında kritik bir bağ olarak tanımlanmıştır (28).

3.2. β-Hücre Fonksiyonu ve İnsülin Üretimi

TXNIP'in en önemli yönünün insülin üretimini düzenleme olduğu keşfedilmiştir (37). TXNIP, miR-204 ekspresyonunu indükler (11,24). Buna karşılık miR-204 direkt olarak

MafA (insülin transkripsiyon faktörü)nin ekspresyonunu downregüle eder (3). Bu durum, insülin transkripsiyonunun ve insülin üretiminin azalmasına neden olur (37).

Ayrıca, bu durum, yalnızca β-hücrelerinde ve primer insan adacıklarındaki TXNIP aşırı ekspresyonuna yanıt olarak in vitro olarak değil, aynı zamanda artmış TXNIP ekspresyonu ile seyreden çeşitli in vivo fare diyabet modellerinde de gözlemlenmiştir ki bu durumun diyabette görülen β-hücre fonksiyon bozukluğun da rol oynadığı düşünülmektedir (17, 37).

Buna ek olarak, TXNIP eksikliği insülin üretimindeki artış ile ilişkilendirilmiş olup bu etki, miR-204 aşırı ekspresyonu ile tamamen köreltilmiştir (37).

Adacık amiloid polipeptidi (IAPP), adacık amiloidinin ana bileşenidir ve çözünmeyen amiloid fibriller halinde toplanma eğilimindedir. IAPP yatakları genellikle β-hücre apoptozu ile birlikte ve tip 2 diyabetli çoğu hastanın adacıklarında bulunur (34).

Bu nedenle IAPP, diyabetteki progresif pankreatik hücre kütle kaybıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. TXNIP, IAPP ekspresyonunu spesifik olarak uyarmakta ve bu yol ile insülin üretiminde azalmaya neden olmaktadır (14).

TXNIP'in β-hücreleri dışındaki hücrelerde özellikle iskelet kasında, adipositlerde ve hepatositlerde, glikoz alımını inhibe ettiği bulunmuştur ve bu etki, glikoz taşıyıcı 1 (GLUT1) inhibisyonu ile gerçekleşir (35).

Tiyoredoksin Etkileşimli Protein Eksikliği ve Diyabetin Önlenmesi

Diyabet dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabetin altta yatan nedenleri ve temel taşlarının bazıları sırasıyla; otoimmünite ve insülin direnci bakımından belirgin olmakla birlikte, işlevsel β-hücresi kütle kaybı, her iki diyabet tipinde patogeneze önemli bir ortak özelliğe işaret etmektedir. Dahası, yüksek TXNIP seviyeleri, β-hücre disfonksiyonu, β-hücresi ölümü ve sonuçtaki diyabet gelişiminde ve komplikasyonlarında kritik bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Öte yandan, β-hücresi TXNIP'in genetik olarak silinmesi ve farmakolojik inhibisyonunun tip 1 ve tip 2 diyabetlere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (28).

TXNIP eksikliği olan HcB-19 fareler, normal koşullar altında B-hücresi kütlelerinde bir artış sergilemektedir. Buna ek olarak, bu farelerin çoklu düşük doz streptozotosin (STZ) ile indükte B-hücresi tahribatı ve diyabetlere karşı korunmuş oldukları bulunmuştur (6). TXNIP yokluğunda iskelet kasi ve yağ dokusunda glikoz alımı artmakta (21), hepatik glikoz üretimi inhibe olmaktadır (10). Bununla birlikte, STZ ile indüklenen diyabetin, bTKO (B-hücresine özgü TXNIP nakavt) farelerinde tamamen engellendiği gösterilmiştir. Dahası, bTKO farelerinde, B-hücresi apoptozunda ciddi bir azalış ile B-hücresi kütlelerinde bir artış görülmüştür (6). Bu bulgular TXNIP eksikliğinin B-hücresi-koruyucu etkilerine tiyoredoksinin aracılık ettiğini göstermektedir (31).

TXNIP eksikliğinde, tip 2 DM modeli olan BTBR ob / ob farelerde yaklaşık 6 ay içerisinde kan glikoz düzeylerini normaleştirmektedir. Bu durum, B-hücre apoptozunda gözle görülür bir azalma ve B-hücre kütlelerinde artış ile bağlantılı olduğu gibi insülin duyarlılığında bir miktar iyileşme ile de ilişkilidir. İlginç olsa da, bu yararlı etkiler şiddetli obezite karşısında meydana gelir ve TXNIP eksikliğinin diyabetin obezite ile bağlantısını kesebildiğini gösterir (36).

SONUÇ

TXNIP hakkında bugüne kadar toplanan bilgiler, beta-hücre biyolojisi ve diyabet gelişimine ilişkin önemli yeni bilgiler sağlamıştır. Glikozla uyarılan TXNIP ekspresyonunun mekanizmaları göz önüne alındığında, beta-hücre TXNIP'sinde gözlemlenen artışın diyabetik hipergliseminin bir sonucu olduğuna şüphe yoktur. Bu nedenle diyabet tedavi araştırmalarında TXNIP'in de geniş bir yer tutması gerekmektedir.

Özetle, B-hücresindeki varlığı ve terapötik bir hedef olarak TXNIP ile ilgili heyecan verici ve potansiyel olarak oldukça yararlı keşifler yapılacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- ADA, (2014). Clinical Practice Recommendations. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 37, 14-80.
- Alhawiti NM, Mahri SA, Aziz MA, Malik SS, Mohammad S, (2017). TXNIP in Metabolic Regulation: Physiological Role and Therapeutic Outlook. Current Drug Targets 18 (9),1095-1103.
- Artner I, Hang Y, Mazur M, (2010). MafA and MafB regulate genes critical to-cells in a unique temporal manner. Diabetes 59, 2530-2539.
- Bodnar JS, Chatterjee A, Castellani LW, (2002). Positional cloning of the combined hyperlipidemia gene Hyplip1. Nature Genetics 30, 110-116.
- Chen J, Fontes G, Saxena G, Poitout V, Shalev A, (2010). Lack of TXNIP protects against mitochondria-mediated apoptosis but not against fatty acid-induced ER stress-mediated -cell death. Diabetes 59, 440-447.
- Chen J, Hui ST, Couto FM, (2008). Thioredoxin-interacting protein deficiency induces Akt/Bcl-xL signaling and pancreatic B cell mass and protects against diabetes. FASEB Journal 22, 3581-3594.
- Chen J, Jing G, Xu G, Shalev A, (2014). Thioredoxin-Interacting Protein Stimulates its Own Expression via a Positive Feedback Loop. Molecular Endocrinology 28, 674-680.
- Chen KS, DeLuca HF, (1994). Isolation and characterization of a novel cDNA from HL-60 cells treated with 1,25-dihydroxyvitamin D-3. Biochimica et Biophysica Acta 3, 1219-1226.
- Chutkow WA, Birkenfeld AL, Brown JD, Lee HY, Frederick DW, Yoshioka J, Patwari P, Kursawe R, Cushman SW, Plutzky J, Shulman GI, Samuel VT, Lee RT, (2010). Deletion of thealpha-arrestin protein Txnip in mice promotes adiposity and adipogenesiswhile preserving insulin sensitivity. Diabetes, 59, 1424-1434.
- Clee M, Nadler ST, Attie AD, (2005). Genetic and genomic studies of the BTBR ob/ob mouse model of type 2 diabetes. American Journal of Therapeutics 12, 491-498.
- Courboulain A, Paulin R, Giguère NJ, (2011). Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. Journal of Experimental Medicine 208, 535-548.
- Gül K, (2015). Diabetes mellitus sınıflama, tanı ve tarama

- testlerine genel bir bakış. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 10 (2), 12-16.
13. IDF (International Diabetes Federation), (2013). Diabetes Atlas, 6th edition,
 14. Jing G, Westwell-Roper C, Chen J, Xu G, Verchere CB, Shalev A, (2014). Thioredoxin-interacting protein promotes islet amyloid polypeptide expression through MIR-124A and FOXA2. *Journal of Biological Chemistry* 289, 11807-11815.
 15. Kibbe C, Chen J, Xu G, Jing G, Shalev A, (2013). FOXO1 competes with carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) and inhibits thioredoxin-interacting protein (TXNIP) transcription in pancreatic β cells. *Journal of Biological Chemistry* 288, 23194-23202.
 16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, (2013). Robbins basic pathology (Robbins temel patoloji). Çeviren: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
 17. Minn A H, Hafele C, Shalev A, (2005). Thioredoxin-interacting protein is stimulated by glucose through a carbohydrate response element and induces β -cell apoptosis. *Endocrinology* 146 (5), 2397-2405.
 18. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodewell VW, (2014). Harper's Biochemistry. Çevirenler: Dikmen N, Özgüven T. Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara.
 19. Oğuz A, (2016). Gestasyonel Diyabet. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 11 (1), 26-29.
 20. Özdemir İ, Hocaoğlu Ç, (2009). Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme. *Göztepe Tıp Dergisi* 24 (2), 73-78.
 21. Parikh H, Carlsson E, Chutkow WA, Johansson LE, Storgaard H, Poulsen P, Jensen CB, (2007). TXNIP regulates peripheral glucose metabolism in humans. *PLoS medicine* 4 (5), e158.
 22. Patwari P, Chutkow W A, Cummings K, Verstraeten V L, Lammerding J, Schreiter E R, Lee R T, (2009). Thioredoxin-independent regulation of metabolism by the α -arrestin proteins. *Journal of Biological Chemistry* 284 (37), 24996-25003.
 23. Patwari P, Higgins LJ, Chutkow WA, Yoshioka J, Lee RT, (2006). The interaction of thioredoxin with Txnip. Evidence for formation of a mixed disulfide by disulfide exchange. *Journal of Biological Chemistry* 281 (31), 21884-91.
 24. Paulin R, Meloche J, Jacob MH, Bisserier M, Courboulain A, Bonnet S, (2011). Dehydroepiandrosterone inhibits the Src/STAT3 constitutive activation in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 301, H1798-H1809.
 25. Reich E, Tamary A, Sionov RV, Melloul D, (2012). Involvement of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in glucocorticoid-mediated β cell death. *Diabetologia* 55, 1048-1057.
 26. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J, (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology* 28, 169-80.
 27. Saxena G, Chen J, Shalev A, (2010). Intracellular shuttling and mitochondrial function of thioredoxin-interacting protein. *Journal of Biological Chemistry* 285, 3997-4005.
 28. Shalev A, (2014). Minireview: Thioredoxin-Interacting Protein: Regulation and Function in the Pancreatic β -Cell. *Molecular Endocrinology* 28, 1211-1220.
 29. Shalev A, Pise-Masison CA, Radonovich M, (2002). Oligonucleotide microarray analysis of intact human pancreatic islets: identification of glucose-responsive genes and a highly regulated TGF- β signaling pathway. *Endocrinology*. 143, 3695-3698.
 30. Sönmez A, Kutlu M, (2010). Gestasyonel Diyabet Güncel Tarama ve Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics* 3 (1), 1-5.
 31. Spindel ON, World C, Berk BC, (2012). Thioredoxin interacting protein: redox dependent and independent regulatory mechanisms. *Antioxidants & Redox Signaling Journal* 16, 587-596.

32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneđi, (2018). Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Ankara, Tuna Matbaacılık, 8-11.
33. Vila G, Gessl A W, Riedl M, Luger A, (2016). Other specific types of diabetes. Wiener klinische Wochenschrift 128, 208-211.
34. Westermark P, Andersson A, Westermark GT, (2011). Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiological Reviews 91, 795-826.
35. Wu N, Zheng B, Shaywitz A, Dagon Y, Tower C, Bellinger G, Kahn B. B, (2013). AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake via GLUT1. Molecular cell 49 (6), 1167-1175.
36. Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A, (2012). Preventing β cell loss and diabetes with calcium channel blockers. Diabetes 61, 848-856.
37. Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A, (2013). Thioredoxin-interacting protein regulates insulin transcription through microRNA-204. Nature Medicine 19, 1141-1146.
38. Yamamoto M, Yamato E, Shu-Ichi T, Tashiro F, Ikegami H, Yodoi J, Miyazaki JI, (2008). Transgenic expression of antioxidant protein thioredoxin in pancreatic β cells prevents progression of type 2 diabetes mellitus. Antioxidants & Redox Signaling 10 (1), 43-50.
39. Yoshida T., Takamura H, (2005). The Involvement of Thioredoxin and Thioredoxin Binding Protein-2 on Cellular Proliferation and Aging Process. Annals of the New York Academy of Sciences 1055, 1-12.