



İnsülin Direnci, Beslenme ve Yağlı Yeme İsteği ile CD36 Reseptörü İlişkisi

Merve Ekici¹, Reyhan Nergiz-Unal^{2*}

¹Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 71450 Kırıkkale, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Ankara, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ

Derleme Makale

Geliş 26 Mayıs 2017

Kabul 28 Ağustos 2017

Anahtar Kelimeler:

Tip II diyabet
İnsülin direnci
CD36 reseptör
Beslenme
Yağ asidi

* Sorumlu Yazar:

E-mail: rnergiz@hacettepe.edu.tr

Ö Z E T

Global olarak beslenme gibi yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte insülin direnci ve diyabet prevalansı hızla artış göstermiş ve günümüzde Tip II diabetes mellitus (Tip II DM) epidemik bir sorun haline gelmiştir. Yaşam tarzı müdahalelerinden en önemlisi olan diyetin düzenlenmesi ise tip II DM'nin ortaya çıkmasının engellenmesinde, geciktirilmesinde, komplikasyonların oluşmasında ve önlenmesinde önemli bir role sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Tip II DM gelişimine neden olan patolojik faktörler arasında yer alan insülin aktivitesi ve insülin sekresyonunun diyabet nedenini belirlemek açısından tek başına yetersiz kaldığı ele alınmaktadır. Buna ek olarak diyabet etiolojisinde multi-faktöriyel nedenlerin, insülinin yanı sıra farklı reseptörlerin yer aldığı ve bu durumu genetik çalışmaların desteklediği bilinmektedir. Bu reseptörlerden biri olan CD36 reseptörü ise, kardiyovasküler sağlık ve hastalıklar, kanser, diyabet, insülin direnci, tat alma duygusu ve besin seçiminde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek kan CD36 düzeylerinin tip II DM patogeneğinde yeni bir belirteç olarak katkı sağlayabileceği yer almaktadır. Ayrıca güncel veriler CD36 reseptörünün yağlı besin seçimi açısından farklı tat ve kokularda görev alabildiğini göstermektedir. Bu derlemede CD36 reseptörü ile insülin direnci ve diyetle yağlı besin seçimi arasında ilişki incelenmiştir.

Turkish Journal Of Agriculture - Food Science And Technology, 5(9): 1108-1118, 2017

Association Between Insulin Resistance, Nutrition, Fatty Meal Desire and CD36 Receptor

ARTICLE INFO

Review Article

Received 26 May 2017

Accepted 28 August 2017

Keywords:

Type II Diabetes
Insulin resistance
CD36 receptor
Nutrition
Fatty acid

* Corresponding Author:

E-mail: rnergiz@hacettepe.edu.tr

ABSTRACT

Globally, increase of insulin resistance and diabetes prevalence with rapid change in lifestyle like nutrition results in Type II diabetes mellitus (Type II DM) which has become an epidemic problem. Modification of the diet, which is one of the most important lifestyle interventions, plays a crucial role in preventing and delaying of the type 2 diabetes mellitus, and also preventing or delaying the disease related complications. Recent studies have addressed insulin activity and insulin secretion, among the pathologic factors leading to the development of Type II DM, which alone are insufficient to determine the cause of diabetes. In addition to this, it is known that multifactorial causes of diabetes etiology involve different receptors as well as insulin, which is supported by genetic studies. One of these receptors, CD36 receptor, plays an important role in cardiovascular health and diseases, cancer, insulin resistance, taste and food choice. Studies have indicated that high blood CD36 levels may contribute as a new biomarker in the pathogenesis of type II DM. Furthermore, current literature have shown that the CD36 receptor might have role in different taste and smells in terms of fatty food selection. Thus, in this review, the relationship between the CD36 receptor, insulin resistance and the fatty food selection in the diet was examined.

DOI: <https://doi.org/10.24925/turjaf.v5i9.1108-1118.1350>

Giriş

Her yıl tüm dünyada 8-14 milyon insan kronik hastalıklar nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (Akbudak, 2011; TC. Sağlık Bakanlığı, 2011a). Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde ise beslenme gibi yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte insülin direnci ve diyabet prevalansı hızla artış göstermektedir (TC. Sağlık Bakanlığı, 2011b). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre 2009 yılsonu itibarı ile tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (IDF, 2009; Ozougwu, 2013).

Diabetes mellitus kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluğa neden olan metabolik bir hastalıktır (Baysal ve ark., 2011; Gautam ve Banerjee, 2011). Bu kronik ve metabolik hastalık temelde yüksek kan glukoz düzeyleri ile ilişkilidir ve bunun sonucunda hiperglisemi, glukozüri, dislipidemi, düşük düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi, yüksek kolesterol düzeyi, insülin direnci ve glukoz toleransı gibi istenmeyen durumlar oluşmaktadır (Gautam ve Banerjee, 2011). Tip II Diabetes Mellitus (Tip II DM) ise, diyabet tanısı alan kişiler arasında %90-95 oranında görülen en yaygın diyabet formudur (Gautam ve Banerjee, 2011; Ozougwu, 2013). Tip II DM patogenezinde karaciğer ve kas dokusunda oluşan insülin direnci ve pankreastaki insülin üretiminin azalmasına bağlı olarak oluşan hiperglisemi yer almaktadır (Baysal ve ark., 2011; Boada ve Martínez-Moreno, 2013; Phielix ve Mensink, 2008) Hipergliseminin ortaya çıkmasını kolaylaştıran etmenler ise; genetik yatkınlık, obezite, gebelik, uzun süre ilaç kullanımı (diüretik, kortikosteroid vb.), enfeksiyonlar, fiziksel ve psikolojik travmalar, bazı pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreas tümörü) şeklindedir (Baysal ve ark., 2011). Bunların dışında yaşlılık, fazla enerji alımı, alkol, sigara ve stres gibi etkenler de Tip II DM'nin patogenezinde yer alan bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktadır (Kaku, 2010; Ozougwu, 2013).

Günümüzde insülin direnci ile Tip II DM oluşumunu engellemek ve azaltmak için kullanılan en önemli yaklaşımlardan biri yaşam tarzı müdahalesidir. Buna göre vücut ağırlığı artışı önlenmesi, toplam ve doymuş yağ asitleri tüketiminin azaltılması, fiziksel aktivite düzeyinin artırılması ve gerekli durumda uygun farmakoterapiye başvurulması rehberlerde yer alan önerilerdir (Canadian Diabetes Association, 2013; Nettleton ve Katz, 2005; Redmon ve ark., 2014; Rivellese ve Lilli, 2003). Halk sağlığı açısından bakıldığında ise obeziteyi azaltmak, egzersizi artırmak ve beslenmeyi düzenlemek Tip II DM'nin ekonomik yükünü hafifletmek açısından birincil ve uzun vadeli bir strateji olarak görülmektedir (Nettleton ve Katz, 2005).

Yaşam tarzı müdahaleleri içerisinde yer alan makro besin öğelerinin yeterli ve dengeli dağılımını içeren diyet, Tip II DM hastalarında tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Beslenmede yer alan yağ asitleri ise sadece önemli bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda çeşitli hücrel süreçlerde sinyal molekülleri olarak da görev almaktadırlar. Yapılan güncel çalışmalara göre yalnızca yağ asitleri değil ayrıca yağ asit reseptörleri ve hücrel düzeyde yağ asitleri taşıyıcılarının da diyabet

oluşumu ve gelişiminde önemli bir role sahip olabilir (Liu ve ark., 2010; Wenjuan Xu ve ark., 2012).

Tip II diabetes mellitus ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle insülin aktivitesi ve insülin sekresyonu ele alınmasına rağmen son yapılan çalışmalarda diyabet etiolojisinde multifaktöriyel nedenlerin, insülinin yanı sıra farklı peptidlerin de yer aldığı ve bu durumu genetik çalışmaların da desteklediği sonucuna varılmıştır (Bergman ve Ader, 2000). Sahip olduğu multi-fonksiyonel özelliklerden dolayı ise CD36 reseptörü üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda artış göstermiştir. İlk olarak plateletler üzerinde glikoprotein 4 (GPIV) olarak tanımlanan CD36, daha sonra makrofajlarda okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL) reseptörü ve adipozitlerde (yağ hücrelerinde) yağ asit taşıyıcısı olarak tanımlanmıştır (M. Febbraio ve Silverstein, 2007). Yapılan son çalışmalarda, CD36'nın geniş bir ekspresyonunun olduğu ve birçok fonksiyonda yer aldığı bildirilmektedir (Maria Febbraio ve ark., 2001; M. Febbraio ve Silverstein, 2007; Lynes ve Widmaier, 2011). Son 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalara göre ise CD36 reseptörünün, kardiyovasküler (kalp-damar) fonksiyon ve hastalıklar, diyabet ve besin seçiminde görev aldığı bildirilmektedir (Çetinkaya ve Yılmaz, 2009; Maria Febbraio ve ark., 2001; Nicholson ve Hajjar, 2004; Thorne ve ark., 2007). İnsülin direnci ile CD36 reseptörü ve diyetle yağlı besin seçimi arasında ilişki bu derleme yazıda incelenmiştir.

İnsülin Direnci, Enerji Dengesi ve Diyetin Makro Besin Ögesi Örüntüsü

İnsülin direncinin neden olduğu tip II DM önemli ve önlenebilir bir hastalık olmakla birlikte gün geçtikçe artan kronik (müzmin) bir hastalıktır (Salas-Salvado ve ark., 2011). Yapılan çalışmalara göre yaşam tarzı müdahalelerinden olan yeterli ve dengeli beslenme diyabetin ortaya çıkmasının engellenmesinde, geciktirilmesinde, komplikasyonların oluşmasında ve önlenmesinde önemli bir role sahiptir (Martin, Chevrot, ve ark., 2011; Yıldız, 2008).

Vücut Ağırlığı ve Enerji Dengesi

Uygun vücut ağırlığının sağlanması ve sürdürülmesi diyabetin kontrolünde büyük önem taşımaktadır. Enerji dengesi, vücut ağırlığının korunmasını sağlamaktadır (Yıldız, 2008). Ulusal ve uluslararası rehberler sağlıklı yeme modelinin devamlılığını ve ağırlık kaybını sağlamak amacıyla fazla kilolu ya da obez olan tip II DM hastalarında, gereksinim değerlendirilerek enerji alımının azaltılmasını önermektedir (kanıt düzeyi A) (Evert ve ark., 2013).

Obezitenin hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artmakta olan bir sağlık sorunu olduğu göz önüne alındığında prospektif epidemiyolojik çalışmalar fazla kilo veya obezitenin kronik hastalık kaynaklı morbidite (hastalık) ve mortalite (ölüm) ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca fazla vücut ağırlığı, yükselmiş kan basıncı, glukoz intoleransı, tip II diyabet, insülin direnci ve dislipidemi (kanda lipid profili bozukluğu) gibi önemli kardiyovasküler risk faktörleri ile

de kuvvetli bir korelasyon göstermektedir. Serbest yağ asitlerinin (NEFA, FFA) artmış vücut yağ dokusu kütlelerinden kaynaklandığı ve bu yağ asitlerinin artmış seviyesinin insülin direncine aracılık ettiği bilinmektedir (Karpe ve ark., 2011). Serbest yağ asitlerine bağlanabilmesi ve bunların hücre içine taşınmasını kolaylaştırması nedeniyle CD36, kasın lipit kullanımı, adiipoz dokuda enerji depolanması ve bağırsaklarda yağ emilimi gibi DM ve obezitede yer alan metabolik sorunların patogezinde (ilerleyişinde) yer aldığı düşünülmektedir. CD36 kaynaklı inflamatuvar parakrin döngünün ise adiipoziter ve makrofajlar arasındaki kronik inflamasyonu artırarak obezitede yer alan insülin direnci oluşumuna etki ettiği görüşü mevcuttur (Christiaens ve ark., 2012).

Karbonhidrat

Günlük enerji ihtiyacının belirli bir miktarını karbonhidrat içeren besinlerden karşılamak kan glukoz kontrolü üzerinde etkiye sahiptir (Evert ve ark., 2013; Güzel, 2014). Diyabet tedavisindeki önerilerine göre yaşam tarzı değişikliğini içeren düşük yağlı, düşük karbonhidratlı ve enerji kısıtlı diyetler kardiyovasküler hastalık riskinin azalması ve insülin duyarlılığının artması üzerinde etki göstermektedir (Castañeda-González ve ark., 2011). Düşük karbonhidratlı diyetlerin standart bir tanımlanmasının olmayışı nedeniyle metabolik göstergeler üzerinde kullanılan karbonhidrat miktarı farklılık göstermektedir. Yapılan çalışma ve değerlendirmelerde glukozun beyin ve santral sinir sisteminin enerji kaynağı olmasının yanında suda çözünen vitamin ve mineraller içinde gerekli olması nedeniyle günlük karbonhidrat alım miktarının 130 gram altına düşmemesi gerektiğini önerilmektedir (Accurso ve ark., 2008; Castañeda-González ve ark., 2011). Ancak, toplam karbonhidrat alımı yerine alınan karbonhidratın türü, vücutta glukoz seviyelerini artırma ve insülin sinyalizasyonunu etkileme durumunu belirleme açısından son derece önemli bir yere sahiptir. (Salas-Salvado ve ark., 2011).

Glisemik İndeks ve Glisemik Yük

Son yirmi yıl içerisinde yapılan araştırmalarda karbonhidrat içeren besinlerin glisemik yanıt ya da kan glukoz konsantrasyonu üzerindeki artırıcı eğilimlerinin tanımlanması ve sınıflandırılması amaçlanmaktadır. Karbonhidrat alımına yönelik öğün planlamada ve/veya hastalık riski ile ilişkisinin değerlendirilmesinde glisemik indeks (GI) ve glisemik yük (GY) olmak üzere iki değerlendirme metodu yer almaktadır (Sheard ve ark., 2004).

Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, karbonhidratların hızlı ve yüksek postprandiyal kan glukozuna neden olarak tip II DM patofizyolojisinde yer aldığı ileri sürülmektedir (Similä, 2012). Yüksek GI içeren karbonhidrat alımından sonra yüksek glukoz yanıtı oluşmaktadır ve bu durum insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonuna katkıda bulunabilmektedir (glikotoksosite) (Akbulut ve ark., 2013; Ludwig, 2002; Memiş ve Şanlıer, 2009; Similä, 2012). Oluşan yüksek glukoz yanıtını stimüle edebilmek için daha fazla insülin salınımı gerçekleşmekte ve artan insülin konsantrasyonları da insülin direnci oluşumuna neden olabilmektedir. Bunların dışında yüksek glisemik indeksli

öğün sonrası geç postprandiyal (yemek sonrası) periyotta kanda serbest yağ asitleri konsantrasyonunun artış göstererek pankreasta beta hücre fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu da ileri sürülmektedir (lipotoksosite) (Ludwig, 2002; Similä, 2012).

Metabolik ve epidemiyolojik kanıtlardan elde edilen sonuçlara göre yüksek GI'lı karbonhidrat kaynakları yerine, düşük GI'lı karbonhidrat alımı tip II DM riskinde azalma ile ilişki içerisinde bulunmaktadır. Diyabet hastalarında ise yüksek GI'lı karbonhidrat kaynakları yerine düşük GI'lı karbonhidrat alımı glisemik kontrolü geliştirici etki ve insülin ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemik (kan glukoz düşüşü) ataklarda azalma sağlayabilmektedir (Willett ve ark., 2002). Bu beslenme stratejisi aynı zamanda total kolesterol, post prandiyal glisemi ve yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde de geliştirici etkilere sahiptir (Dworatzek ve ark., 2013).

Diyet Posası

Diyet posası; besinlerin bir bileşeni olarak insan vücudunun sindiremediği veya kısmen fermente edebildiği kompleks karbonhidratlar olarak tanımlanmaktadır (Samur ve Mercanlıgil, 2012). Gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerde posa ve posadan zengin tam tahıllı besinlerin fazla alımının, azalmış obezite ve diyabet riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Burger ve ark., 2012; Fujii ve ark., 2013; Salas-Salvado ve ark., 2011). Diyet posası diyabetin beslenme yönetiminde yer alarak, yararlı etkilerini glisemik kontrol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, triasilgliserol ve beta hücre fonksiyonu üzerinde göstermektedir (Dworatzek ve ark., 2013; Folorunso ve Oguntibeju, 2013).

Yapılan çalışmalarda çözünür viskoz posanın sindirim sistemi üzerindeki etkilerini tespit etmek sıklıkla daha kolaydır. Bu tür posanın diyetle ilave edilmesiyle teorik olarak, kandaki glukoz oluşum hızı yavaşlamakta, insülin salgısı da buna bağlı azalış göstermektedir. Kan glukozu ve insülin konsantrasyonları üzerindeki bu yararlı etkiler diyabete sahip bireyler için son derece önemlidir (ADA, 2008). Çözünür viskoz posa aynı zamanda postprandiyal glisemik ve insülin cevabında, doyunluk, mide boşalmanın gecikmesi ve intestinal (bağırsakta) besin ögesi emiliminin kontrolünde önemli bir role sahiptir (ADA, 2008; Dworatzek ve ark., 2013; Salas-Salvado ve ark., 2011). Son zamanlarda artan diyet posası özellikle de çözünür posa alımı, tip I DM'ye sahip bireylerde tüm nedenlere ve kardiyovasküler hastalıklara özgü mortalitede azalma ile ilişki içerisinde bulunmaktadır (Fujii ve ark., 2013).

Yapılan çoğu prospektif çalışmada çözünmez posanın da diyabet insidansı (sıklığıyla) ters ilişkili olduğu yer almaktadır (Babio ve ark., 2010; Lattimer ve Haub, 2010; Maki ve Rains, 2011; Ötles ve Ozgoz, 2014; Salas-Salvado ve ark., 2011). Tam tahıl embriyosu ve diğer tohumlar (tahıl, baklagil ve sert kabuklu yemişler) sağlık açısından yararı olan birçok biyoaktif fitokimyasal içermektedir (Salas-Salvado ve ark., 2011). Kısa ve orta süreli randomize klinik çalışmalarda tam tahıl ve rafine edilmiş tahıllar karşılaştırılmış ve sağlıklı bireylerdeki postprandiyal glisemik (kanda glukoz varlığı) cevabı, obez bireylerdeki insülin duyarlılığı ve diyabetik

bireylerdeki glikoz kontrolü üzerindeki etkisi incelenmiş sonuçta tam tahıl tüketimin insülin direnci ve diyabet üzerindeki yararlı etkileri vurgulanmıştır (Babio ve ark., 2010; Lattimer ve Haub, 2010; Maki ve Rains, 2011; Nuttall, 1993; Ötles ve Ozgoz, 2014; Salas-Salvado ve ark., 2011). Mekanizmalar üzerinde kesinlik olmamasına rağmen gastrik inhibitör polipeptit (GIP) düzeyinin artması, antiinflamatuvar etkiler ve bağırsak mukozasında meydana gelen değişiklikler insülin duyarlılığının artması üzerinde etkili olarak kabul edilmektedir (Salas-Salvado ve ark., 2011).

Fruktoz

Yapılan çeşitli çalışmalarda fruktozun glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerindeki olumsuz etkileri bildirilmiştir (Evert ve ark., 2013). Fruktoz meyvelerde doğal olarak bulunabilen bir monosakkarit olmakla birlikte aynı zamanda tatlandırıcı içecekler ve işlenmiş besinlere eklenen şekerin bileşeni olarak da yer almaktadır (Evert ve ark., 2013). İnce bağırsaklardan emilen fruktozun emiliminden sonra fruktoz 1-fosfata fosforile olarak karaciğerde yağ asitlerine dönüştürülmektedir. Fruktoz; glikolizin kontrol edildiği fosfofruktokinaz basamağını atlayıp metabolik yola sonraki basamaktan katıldığı için doza ve süreye bağlı olarak alınan fruktozun çoğu metabolize edilerek de novo (vücutta) lipid sentezine katılabilmektedir (Livesey ve Taylor, 2008). Fruktoz insüline bağımlı olarak hücre içine alınmazken bazı çalışmalarda fruktozun plazma glukoz ve insülin düzeylerini arttırarak insülin direncine yol açtığı bildirilmiştir. Orta ya da uzun vadeli fruktoz tüketiminin insülin sinyal yollarını bozarak hiperglisemiye (kanda glukoz artışı) ve sonrasında hiperinsülinemiye (kanda insülin artışı) yol açabildiği de yayınlanmıştır (Litherland ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalarda meyve ve sebzelerde bulunan fruktoz, lipid ve kan glukozu üzerinde artan bir etkiye neden olmamaktadır. Bunun nedeni olarak ise meyve ve sebzelerde yer alan posa, fitokimyasal ve antioksidan içeriği gibi faktörler gösterilmektedir (Bazzano ve ark., 2003). Ancak son zamanlarda ilave şeker ve özellikle yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren yiyecek ve içeceklerin kullanımı dramatik bir şekilde artış göstermiştir (Cozma ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda sebze ve meyve tüketiminden ziyade fruktoz ile tatlandırılmış besin ve içecekleri tüketme alışkanlığı olan bireylerde uzun vadede glukoz toleransının bozulduğu, insülin direncinin geliştiği ve böylece diyabet riskinin arttığı bildirilmiştir (Bazzano ve ark., 2003; Cozma ve ark., 2012).

Protein

Proteinler glikolitik enzimlerin ve insülin gibi hormonların sentezi, vücut sıvılarının oluşumu ve inflamasyon süreçlerinde medyatörlerin yapısında yer alması nedeniyle diyabette ve insülin direncinde önemli rollere sahiptir (Aksoy, 2008). Yeterli insülin olması durumunda öğün sırasında alınan proteinler postprandiyal kan glukozu üzerinde minimal düzeyde artışa neden olmaktadır (Kaya ve Özel, 2014). Yüksek proteinli diyetlerde lipid alımının da artması ve vücutta enerji elde edilmesi sırasında yağ asitlerinin kullanılması ile keton cisimlerinin arttığı ve total kolesterol ve LDL kolesterolde

istenmeyen bir artışın görülebileceği bildirilmektedir (Lepe ve ark., 2011). Yüksek proteinli diyetlerin insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri tartışmalı sonuçlara neden olabilmektedir. 20. yüzyılın başında yüksek proteinli diyetler insülinotropik (insülini arttırıcı) etkiye sahip olması ve insülin sekresyonunu teşvik ederek kandaki fazla glukozun ortadan kaldırılmasına neden olmasıyla insülin duyarlılığını geliştiren bir strateji olarak görülmekte iken uzun vadede yüksek bir protein alımı artış tip II diyabet riskiyle ilişkilendirilmiştir (Rietman ve ark., 2014).

Lipid

Diyetin yağ asitleri bileşimi, farklı metabolik aktivitelere sahip bazı yağ asitlerinin oksidasyonu, birikimi, vücut kompozisyonu ve vücut ağırlığı gibi faktörler üzerindeki yağ asidine özel rolleri nedeniyle obezitenin gelişimini etkilemektedir (Coelho ve ark., 2011). Yağlar, özellikle abdominal (karın içi, üst bölge) obezite, insülin direnci ve tip II DM gelişiminde yer alan önemli belirleyicilerden biridir. Yüksek oranda yağ içeren beslenme modeli obezite ve vücut yağ lokalizasyonundan bağımsız olarak kötüye giden insülin duyarlılığı ve artan diyabet riski ile ilişki içerisinde bulunmaktadır (Ble-Castillo ve ark., 2012; Coelho ve ark., 2011; Riccardi ve ark., 2004; Siri-Tarino ve ark., 2010; Vessby, 2000). Metabolik hedefler ve kardivasküler hastalık riski üzerindeki etkilerinden dolayı, toplam yağ tüketiminden ziyade tüketilen yağ türü çok daha önemlidir (Evert ve ark., 2013; Salas-Salvado ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerde, yüksek miktarda yağ, doymuş yağ asitleri ve düşük miktarda karbonhidrat alımı, egzersiz ve beden kütle indeksinden bağımsız olarak kötü glisemik indeksle ilişkili bulunmuştur (Kaya ve Gökmen Özel, 2014; Rivellese ve Lilli, 2003).

Beslenmede yer alan yağ asitleri sadece önemli bir enerji kaynağı değil, aynı zamanda çeşitli hücre sel süreçlerde sinyal molekülleri olarak da görev almaktadırlar. Yapılan çalışmalara göre yağ asitleri diyabet oluşumu ve gelişiminde önemli bir role sahiptir (Liu ve ark., 2010; Wenjuan Xu ve ark., 2012). Diyabet ve insülin direnci üzerinde yapılan çalışmalarda serbest yağ asidi düzeylerinin arttığına yönelik veriler bulunmaktadır ve daha da önemlisi doymuş ve doymamış yağ asitlerinin göreceli miktarları da insülin direnci ve diyabet gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Haag ve Dippenaar, 2005; Liu ve ark., 2010; Wenjuan Xu ve ark., 2012). Diyetle alım ve kanda yağ asitleri tür ve düzeyleri hücre membranı yağ asit bileşimini belirleyen faktörlerdir. Membran doymuş yağ asit düzeyinin yüksek olması insülin aktivasyonu üzerinde olumsuz etkilere sahip iken çoklu doymamış yağ asitlerinin (n-3 ve n-6) miktar ve oranının (n-3/n-6) azalışı insülin duyarlılığı üzerinde artırıcı etkiye sahip olabildiği düşünülmektedir. Ancak güncel çalışmalarda çeşitli yağ asitlerinin insülin sinyal yolları üzerindeki olası rolleri hala tartışılmaktadır (Haag ve Dippenaar, 2005).

Uzun süreli fazla miktarda toplam lipid ve doymuş yağ asitleri alımının kanda serbest yağ asit düzeylerini artırarak periferik insülin duyarlılığını azalttığı, hepatik glukoz üretimini artırdığı ve glikolize protein (HbA1c) düzeylerinde artışa yol açarak glisemik kontrolü olumsuz

etkilediği ve kötü glukoz kontrolü için önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (Kaya ve Gökmen Özel, 2014). Doymuş yağ asitlerinin aşırı alımı beyaz adipozitlerinde fonksiyon bozukluğu ve lipotoksisteye bağlı olarak düşük dereceli inflamasyona neden olabilmektedir. Bu durum adipoz dokuda sadece insülin sinyallerinin bozulmasına yol açmamakta aynı zamanda periferdeki insülin sinyalizasyonunu da etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır. Doymuş yağ asitleri tarafından tetiklenen lipotoksisteye ise obezite ve tip 2 diyabetin altında yatan patofizyolojik mekanizmalardan biri olarak görülmektedir (Funaki, 2009; Vessby, 2000). Doymuş yağ asitleri alımı, adipoz dokuda proinflamatuvar gen ekspresyonu profili ile insülin duyarlılığının azalmasında önemli bir faktör olarak görülmektedir. Artmış yağ asidi düzeylerinin iskelet kaslarında glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4 gen ekspresyonunu da bozarak kas içine glukoz girişini sınırladığı ve artmış yağ asidi düzeylerinin insülin sinyallerinde bozulmaya yol açarak hiperglisemiye yol açtığı bilinmektedir (Coelho ve ark., 2011; Funaki, 2009; Vessby, 2000).

Geniş prospektif kohort çalışmaları, klinik çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemelerinden elde edilen verilere göre yüksek tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) içeren diyetler gelişmiş glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk veya risk faktörlerindeki gelişme ile ilişki içerisindedir (Evert ve ark., 2013; Yerlikaya ve Mehmetoğlu, 2014). Akdeniz tarzı beslenme modelinin bir bileşeni olarak MUFA'dan zengin beslenme son on yılda yoğun olarak çalışılan konular arasında yer almaktadır (Evert ve ark., 2013).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen raporlara göre uzun zincirli çoklu doymamış n-3 yağ asitlerinin (LC-PUFA) fazla tüketildiği toplumlarda bozulmuş glukoz toleransı ve Tip II DM prevalansı daha az görülmekle birlikte n-3 PUFA yağ asidi eksikliği insülin direnci üzerinde etki göstermektedir (Akinkuolie ve ark., 2011; Liu ve ark., 2010; Olalla ve ark., 2009; Nettleton ve Katz, 2005). Çoklu doymamış yağ asitleri diyabetin gelişimi ve kontrolünde çeşitli mekanizmalar yoluyla yararlı etkiler gösterebilmektedir. PUFA, pre-adipozitlerin adipozitlere farklılaşmasını uyaran ve insülin reseptörlerinde artışa neden olmasıyla insülin direncinde azalma sağlayan peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma (PPAR γ) aktivatörü olarak faaliyet göstermektedir. Diğer mekanizma ise diyabette üretimi artan serbest radikallerin pankreas beta hücrelerindeki hasara karşı PUFA'nın koruyucu etki göstermesidir (Guadarrama-Lopez ve ark., 2014).

CD36 Reseptörü, İnsülin Direnci ve Yağlı Besin Seçimi İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin aktivitesi ve insülin sekresyonu Tip II DM gelişimine neden olan patolojik faktörler arasında yer aldığı için incelenmektedir. Ancak sadece insülin direncinin yer alması diyabet nedenini belirlemek açısından yetersiz kalmıştır (Bergman ve Ader, 2000). Bu yetersizlik daha sonraki yapılan çalışmalar tarafından da desteklenmiş ve fareler üzerinde yapılan bir çalışmada iskelet kaslarındaki insülin reseptör yokluğuna rağmen diyabet gelişmediği gözlenmiştir (Brüning ve ark., 1998). Elde edilen

çalışmalara göre diyabet etiyojisinde multifaktöriyel nedenlerin, insülinin yanı sıra farklı reseptör ve peptidlerin de yer aldığı ve bu durumu genetik çalışmaların desteklediği sonucuna varılmıştır (Bergman ve Ader, 2000).

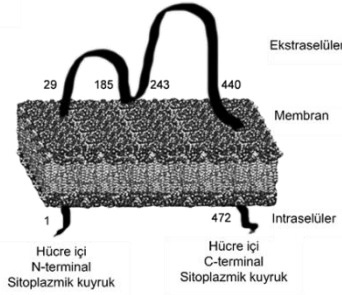
Sahip olduğu multi-fonksiyonel özelliklerden dolayı ise CD36 reseptörü üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda artış göstermiştir. İlk olarak plateletler (trombositler) üzerinde glikoprotein 4 (GPIV) olarak tanımlanan CD36, daha sonra makrofajlarda oxLDL reseptörü ve adipositlerde ve kardiyomyositlerde yağ asit taşıyıcısı (FAT) olarak tanımlanmıştır (Febbraio ve Silverstein, 2007). Yapılan son çalışmalarda, CD36'nın geniş bir ekspresyonunun olduğu ve birçok fonksiyonda yer aldığı bildirilmektedir (Febbraio ve ark., 2001; Febbraio ve Silverstein, 2007; Lynes ve Widmaier, 2011). Son 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalara göre ise CD36 reseptörünün, kardiyovasküler fonksiyon ve hastalıklar, Alzheimer hastalığı, inme, kanser, anjiyogenez, diyabet, homeostaz, kas fonksiyon ve metabolizması ve yağlı besin seçiminde görev aldığı bildirilmektedir (Çetinkaya ve Yılmaz, 2009; Febbraio ve ark., 2001; M. Febbraio ve Silverstein, 2007; Nicholson ve Hajjar, 2004; Thorne ve ark., 2007). Bunun yanında genetik olarak CD36 eksikliği/yetersizliği olan bireylerde diyabet ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur (Furuhashi ve ark., 2003; Gautam ve ark., 2011; Kuwasako ve ark., 2003; Love-Gregory ve ark., 2008; Nergiz-Unal ve ark., 2011).

CD36 Reseptörünün Yapısı

CD36 ilk olarak plateletlerin üzerinde tanımlanmış ve GPIV olarak adlandırılmıştır. Daha sonra oxLDL için bir makrofaj reseptörü (CD36) ve bir yağ asit taşıyıcısı (FAT) olduğu keşfedilmiştir (Febbraio ve Silverstein, 2007; Nergiz-Unal ve ark., 2011). CD36, 88 kDa ağırlığında ditopik konfigürasyona sahip N bağlı glikozillenmiş bir membran glikoproteinidir (Febbraio ve Silverstein, 2007; Chevrot ve ark., 2011; Nergiz-Unal ve ark., 2011; Sun ve ark., 2010). CD36, çöpçü reseptör sınıf B tip I (SR-BI) ve lizozomal integral zar protein II (LIMP-II) reseptörleriyle birlikte, sınıf B çöpçü reseptör ailesini oluşturmaktadır (Nergiz-Unal ve ark., 2011; Yazgan, 2009). İnsan CD36 geni 7q kromozomu üzerinde 28 kb uzunluğunda olmakla birlikte kodladığı protein 471 amino asitten oluşmaktadır, tahmini ağırlığı ise 52.922 Da şeklindedir (Maki ve Rains, 2011; Memiş ve Şanlıer, 2009). İnsan CD36'sı 10 tane N-bağlı glikozilasyon alanına sahip olmakla birlikte iki sitoplazmik ve bir büyük hücre dışı alana sahiptir ve hücre dışı alanın gerçek moleküler ağırlığı 80-90 kDa arasında değişiklik göstermektedir (Febbraio ve Silverstein, 2007; Nergiz-Unal ve ark., 2011; Yazgan, 2009) (Şekil 1).

Ekstraselüler (hücre dışı) CD36, plazma membranına uzanan bir hidrofobik alan ile karakterize olmakla birlikte 184-204 amino asitleri arasında lokalize olmuş şeklindedir (Febbraio ve Silverstein, 2007; Yazgan, 2009). CD36 aynı zamanda potansiyel olarak plazma zarı, 242-333 amino asitleri arasında lokalize olan prolin içeriği yüksek zengin bir alan içermektedir. 155-183 amino asitleri arasında lokalize olan bir bölgeye, oxLDL, apoptotik hücreler, ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE), apoptozis olmuş hücreler ve büyüme hormonu salgılatıcı peptidler

(GHRP) olan hekzarelinin bağlandığı gösterilmiştir. CD36 üzerinde bulunan diğer oxLDL bağlanma bölgeleri olarak, 23-93 ve 120-155 arasındaki amino asitleri içeren bölgelerinde olabileceği rapor edilmiştir. 93-110 ve 139-155 amino asit bölgeleri ise trombospondin bağlayıcı bölgeler olarak yer almaktadır. Diğer taraftan, 97-110 amino asitleri içeren bölge, CD36'nın P. falciparum-enfekte olmuş eritrositlerle bağlandığı alan olarak tanımlanmıştır (Chevrot ve ark., 2011; Nergiz-Unal ve ark., 2011; Yazgan, 2009).



Şekil 1 CD36 Reseptörünün transmembran yapısı (Chevrot ve ark., 2011)

CD36 reseptörünün intraselüler bölgeleri çok kısa sitoplazmik kuyruğa sahiptir ve N terminali kuyruğunda ayrılmayan bir sinyal peptidi bulunmaktadır. Çalışmalar her iki sitoplazmik kuyruk tarafından amino ve karboksil uçlarının sistemin residuellerinden palmitoilatlanmış durumda olduğunu göstermektedir ve bu durum CD36 reseptörünün lipid tabakası içerisinde yerleşmesinde önemli rol oynamaktadır (Yazgan, 2009). CD36'nın C-terminal sitoplazmik alanı 10 aminoasitten oluşur ve aynı ailede bulunan SR-BI'nın sitoplazmik alanına göre çok kısadır. Bunun sonucu olarak, SR-BI'de sinyal proteinleri için etkileşim alanı olduğu düşünülen potansiyel fosforilasyon alanlarının çoğu CD36'da yer almamaktadır. CD36'nın C-terminal kısmı sadece bir ortak fosforilasyon alanına (Thr-Ile-Liz), sahiptir. Ligand bağlanmasının bu fosforilasyon alanı üzerindeki kanıtları ise günümüzde yetersizdir. CD36'nın A-terminal sitoplazmik alanı ise SR-BI ile benzer boyutlardadır 7-8 aminoasit ve ortak fosforilasyon alanları içermemektedir (Nergiz-Unal ve ark., 2011).

CD36 Reseptörünün Fonksiyonları

CD36, ilk başlarda çoğu araştırmacı tarafından oxLDL gibi ligandlara bağlanması ile endositozda rol oynayan bir çöpçü reseptör olarak tanımlanmıştır. Yapılan diğer araştırmalarda ise yağ asit transport proteini (FAT/CD36) rolüne dikkat çekilmiştir. Ancak CD36 ligandlarının ve ligand bağlanmasının sinyalizasyon sonuçları hakkında elde edilen yeni bilgiler ile bu proteinin reseptör benzeri işlevi olduğu kesinlik kazanmıştır (Nergiz-Unal ve ark., 2011). CD36, oxLDL ve makrofajlar üzerinde apoptozise uğramış hücreler için çöpçü reseptör olarak görev alırken, kas ve adipositlerde yağ asit taşıyıcısı olarak yer almaktadır. Ayrıca CD36 kollajene bağlanabilme özelliğine sahip olan bir adhezyon proteinidir (Handberg ve ark., 2009).

CD36 reseptörü memelilerde adipoz doku, iskelet ve kalp kası, ince bağırsak ve meme bezleri gibi yağ dokusu

açısından önemli olan dokularda yer almaktadır. Ayrıca CD36 çeşitli hematopoietik hücreleri içeren monosit/makrofajlarda, platelet ve megakaryositlerde de saptanmıştır. Bunların yanında CD36 aynı zamanda retinanın duyuşal hücreleri üzerinde, tat tomurcuklarında ve birkaç hipotalamus nöronları üzerinde de tanımlanmıştır (Chevrot ve ark., 2011; Nergiz-Unal ve ark., 2011; Park, 2014).

CD36, hidrofobik ligandları geniş bir aralıkta tanıma özelliğine sahiptir. Bunlardan bağımsız şekilde bulunanlar trombospondin, kollojen ya da LCFA (uzun zincirli yağ asitleri) iken vücut sıvısı içinde değişime uğrayanlar oxLDL ve AGE ile mikro partiküller şeklindedir (Chevrot ve ark., 2011). Geniş spesifik bağlanma durumuna göre, CD36'nın çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda görev aldığı düşünülmektedir. Örneğin trombospondin-1 (TSP-1) ve kollojene olan afinitesi nedeniyle CD36, anjiyogenez ve tromboz olaylarında rol oynamaktadır (Chevrot ve ark., 2011; Park, 2014). Trombospondinler, tam olarak açıklanmamış hücre adezyon ve sinyal fonksiyonlarına sahip modüler glikoprotein ailesinin bir üyesidir. TSP-1 reseptörü olduğuna dair kanıtlar, TSP-1 aracılı platelet aktivasyonunu baskılayan CD36'nın 93-110 ve 139-155 amino asit sekanslarına karşılık gelen rekombinant CD36 peptidleri kullanılan çalışmalardan elde edilmiştir (Nergiz-Unal ve ark., 2011).

Uzun zincirli yağ asitlerinin hücre membranı boyunca transportunun uzun zamandır pasif difüzyonla gerçekleştiği düşünülmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalara göre hücre membranında gerçekleşen yağ asit transportunda protein aracılı mekanizmaların (yağ asit taşıyıcıları) yer aldığı gösterilmektedir. Bu yağ asit taşıyıcıları sadece taşınmasında görev almamakta bunun yanında hücre yağ asidi alımını da düzenleyerek insülin direnci, diyabet gibi metabolik hastalıklarda da ilişkili olduğu bilinmektedir (Hirano ve ark., 2003; Schwenk ve ark., 2010). Yapılan çalışmalarda adipozit ve miyositler (kas hücreleri) tarafından LCFA'nın alımında, CD36'nın enerji dengesinin ayarlanmasına katkı sağlayarak obezite gelişim riskine etki edebildiği yer almaktadır (Chevrot ve ark., 2011). CD36 geninden yoksun fareler üzerinde yapılan bir çalışmada adipoz dokuda azalma görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada makrofajlar tarafından apoptozise uğramış hücrelerin tanınmasında ve fagositozunda CD36 geninin rol aldığı belirlenmiştir (Chevrot ve ark., 2011). CD36'nın direkt veya indirekt olarak, yağ asit alımını düzenleyerek vasküler kontraksiyon, yeni damar oluşumu (anjiyogenez) ve doku glukoz metabolizması gibi çeşitli fizyolojik yanıtları kontrol ettiği düşünülmektedir. Uzun zincirli yağ asitleri için CD36'nın bir reseptör olarak görev aldığı ve yağ asit alımı için gerekli olduğu görülmüştür (Nergiz-Unal ve ark., 2011). Tüm bu durumlar ise CD36'nın aterosklerozis, Alzheimer hastalığı, retinal dejenerasyon ve sıtma gibi bir çok hastalıkta yer aldığına işaret etmektedir (Febbraio ve ark., 2001; Chevrot ve ark., 2011; Nergiz-Unal ve ark., 2011; Ohgami ve ark., 2002).

CD36 çoğu omurgalının hücre yüzeyinde bulunan en önemli moleküllerden biridir ve makrofajlar içerisinde yer alan oxLDL'ye bağlanma ve endositoz yapabilme özelliğine sahiptir (Gautam ve Banerjee, 2011; Hirano ve ark., 2003; Mine ve ark., 2006; Ohgami ve ark., 2002). Yapılan çalışmalara göre CD36'nın, makrofajların köpük

hücre oluşturmalarını kolaylaştırma ve oxLDL ile bağlanma yeteneğine sahip olması nedeniyle aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Gautam ve Banerjee, 2011; Liani ve ark., 2012; Chevrot ve ark., 2011; Mine ve ark., 2006; Ohgami ve ark., 2002; Park, 2014). CD36 ekspresyonunun artması monosit aktivasyonu ve inflamasyon açısından bir biyo gösterge olarak kabul edilmektedir. Bu durum ise diyabet ile ilişkili olan kardiyovasküler hastalık riski için yarar sağlayabilmektedir (Gautam ve Banerjee, 2011; Liani ve ark., 2012).

CD36 Reseptörü ve İnsülin Direnci

Adiponektin, TNF- α , leptin, CRP ve resistin, ateroskleroz ve Tip II DM'de daha çok klinikte kullanılan biyo göstergeler olarak yer almaktadır. CD36 reseptörünün bu moleküllerle etkileşime girebilme özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir (Collot-Teixeira ve ark., 2007; Gautam ve Banerjee, 2011; Xu ve ark., 2006). Adiponektin adipoza özgü bir protein olup, kromozom 3q27'de yer almaktadır (Phielix ve Mensink, 2008). Plazma adiponektin düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında bir ilişki bulunmaktadır. Diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında diyabetik olan bireylerde adiponektin düzeyi daha düşüktür ve adiponektin diyabet üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir (Gautam ve Banerjee, 2011; Lepretre ve ark., 2004). Adiponektin PPAR- α ekspresyonunu indükleyerek serbest yağ asidi transportunu sağlayan CD36 ekspresyonunda dolaylı olarak artışa neden olduğu yayınlanmıştır. Ayrıca bazı tekli nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) insülin direnci ve diyabet geliştirme riskinin olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (Gautam ve Banerjee, 2011). Bunun dışında yapılan bazı çalışmalarda da diyabetli bireylerde periferik mononükleer kan hücrelerindeki (monosit, makrofaj, lenfosit) artan CD36 ekspresyonu ile plazma adiponektin düzeyi ters ilişkili olarak bulunmaktadır (Sun ve ark., 2010).

Kemirgenler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre obezitede adipoz doku hücrelerinde makrofajların sayısı artış göstermekte ve bu artış TNF- α ve MCP-1 gibi proinflamatur faktörlerin artışıyla paralellik göstermektedir (Cai ve ark., 2012; Gautam ve Banerjee, 2011). TNF- α insülin reseptörlerinin tirozin aktivitesini azaltıcı etki göstermektedir ve adipoz dokuda üretimi artmaktadır bu nedenle tip II DM'de meydana gelen insülin direncinde bir aracı olarak olası görev alabilmektedir. TNF- α , makrofajlar tarafından vasküler hücre adezyon moleküllerinin ve matris metalloproteinazların ekspresyonunu artırarak aterosklerozda yer alan plak oluşumuna neden olmaktadır. TNF- α aynı zamanda IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatur sitokinlerin üretimini artırmaktadır (Cai ve ark., 2012; Gautam ve Banerjee, 2011). CD36'nın makrofajlar üzerindeki güçlü ekspresyonu ile ateroskleroz plaklarında (damarda biriken yağlı plaklar) yer alan TNF- α 'nın anahtar rolü, ikisi arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Doz tedavisi sonrası yapılan çalışmalarda TNF- α membranda yer alan CD36 ekspresyonunun azalmasından sorumlu olarak bulunmuştur. TNF- α gen polimorfizmleri üzerinde yapılan çalışmalarda da bu genlerin tip II DM, obezite ve aterosklerozis gibi hastalıklar ile ilişkisi bulunmuştur (Cai ve ark., 2012;

Gautam ve Banerjee, 2011). Yapılan çalışmalarda yükselmiş IL-6 düzeyi makrofaj aktivasyonuna, obezitede yer alan yağ dokusunun infiltrasyonuna ve karaciğer hücrelerinde yağ birikimine neden olmakta ve bu durum sistemik düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunarak iskelet kası ve diğer organlarda insülin direnci oluşumuna neden olmaktadır (Handberg ve ark., 2009).

Leptin glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığı üzerinde önemli bir role sahiptir. Adipozit kökenli bir sinyal molekülü olan leptin ile artan tip II DM riski arasında bir ilişki bulunmaktadır. Leptin düzeyinin artması sonucunda, bozulmuş glukoz toleransının olduğu ve obezite riskinin bel çevresi ve plazma CRP düzeylerinin arttığı yer almaktadır. Yapılan çalışmalara göre plazma leptin ve CD36 düzeyi ters ilişkilidir, yani CD36 ekspresyonunun arttığı durumlarda leptin düzeyi azalış gösterebilmektedir (Gautam ve Banerjee, 2011).

Yapılan çeşitli çalışmalara göre CRP düzeyi, koroner kalp hastalıkları ve diyabet gelişme riski ile ilişki içerisindedir (Gautam ve Banerjee, 2011; Knosgaard ve ark., 2014). CRP insülin direnci ve tip II DM gelişimi ile ilişki içerisindedir. CRP aterosklerotik lezyon oluşumunda vasküler intima tabakasında yer alan monositler, monosit türevli makrofajlar ve lipoproteinler ile aterosklerotik sürece katkıda bulunmaktadır. CRP, CD36'nın LDL ye bağlanmasında doğrudan etkili olduğu için CD36 ile etkileşim içerisinde bulunmakla birlikte oxLDL ile sinerjik olarak hareket ederek monoasitlerin inflamatuvar özelliklerini artırabilmektedir. (Collot-Teixeira ve ark., 2007; Gautam ve Banerjee, 2011). Tüm bu durumlar ise tip II DM gelişimi ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir.

Elde edilen verilere göre AGE ve oluşan bu ürünlerin reseptörleri, diyabetik vasküler hasar oluşumunda aracı olarak görev alabilmektedir (Phielix ve Mensink, 2008; Willett ve ark., 2002). Pek çok in vitro çalışmada hemen hemen tüm çöpçü reseptörlerin AGE modifiye proteinleri tanıdığı ve bu proteinlerin makrofajlar tarafından fagositozunun ve yıkımının sağlandığı gösterilmiş ve insan CD36 geninin aşırı ekspresyonu sonucunda, diyabetik vasküler komplikasyonlar ve ateroskleroziste yer alan intraselüler AGE oluşumuna aracılık ettiği bulunmuştur (Çetinkaya ve Yılmaz, 2009; Gautam ve Banerjee, 2011; Kuniyasu ve ark., 2003; Mine ve ark., 2006; Ohgami ve ark., 2002; Park, 2014). Bu bilgiler ise, diyabet hastalarında AGE modifiye proteinlerin çöpçü reseptörler tarafından tanınarak diyabetin komplikasyonlarına yol açacak immün yanıtı uyurabileceğini göstermektedir (Çetinkaya ve Yılmaz, 2009). Yapılan bir çalışmada hiperglisemi hikâyesi olan hastaların endarterektomi lezyonlarında ve tip II DM hastası bireylerin monoasitlerinde CD36 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (Collot-Teixeira ve ark., 2007). Bazı güncel çalışmalarda ise tip II DM'li hastaların plazmalarında CD36 varlığı tespit edilmiş ve CD36 reseptörü insülin direncinde yeni bir biyo-gösterge olarak önerilmiştir (Collot-Teixeira ve ark., 2007; Liani ve ark., 2012). İnsülin direnci dışında yapılan çalışmalarda, yüksek çözünebilir düzeylerdeki CD36 formunun, plak instabilitesi olan diyabetli hastalarda ve internal karotis stenozu olan bireylerde de biyo gösterge olarak kabul edilebileceği de yer almaktadır (Stephen ve ark., 2010).

CD36 Reseptörü ve Yağlı Besin Seçimi

CD36 reseptörü bahsedilen özellikleri dışında aynı zamanda temel fizyolojik fonksiyonlarda, enerji dengesinin ayarlanmasında ve doğuştan gelen immünitede (bağışıklıkta) lipit algılayıcı olarak rol aldığı hipotezi gün geçtikçe kabul görmektedir (Chevrot ve ark., 2011). Elde edilen son verilere göre ise CD36 reseptörü yağlı besin seçimi açısından farklı tat ve kokularda görev alabilmektedir (Chevrot ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda rat ve farelerin kendiliğinden lipitten zengin besinleri tercih ettikleri görülmektedir. Diyet yağlarının çoğunluğunu trigliseritler oluşturmasına rağmen, yağlı besinlerin tercih edilmesinde LCFA'nın sorumlu olduğu görülmektedir (Laugerette ve ark., 2005; Chevrot ve ark., 2011). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda lingual lipaz enzimi, trigliseritlerden LCFA salınımında görev alarak, oral olarak yağ algısında önemli rol oynamaktadır (Laugerette ve ark., 2005; Chevrot ve ark., 2011). Yine yapılan çalışmalarda bu enzimin farmakolojik olarak inhibasyonu sonucunda farelerde belirgin düzeyde yağ alımının azaldığı görülmektedir. Tat algısı, tat algılayıcı hücrelerin apikal tarafında bulunan spesifik kemo duyarlı proteinler tarafından sağlandığı için lipitlerin oro-duyusal algısı da spesifik lipit sensörlerinin varlığını gerektirmektedir ve bu sensörler tat papillalarındaki (dilde tat alma bölgeleri) LCFA ile yüksek afinite (bağlanma) eğilimi göstermektedir (Chevrot ve ark., 2011).

Tat tomurcuğu hücrelerinde, tat yoğunluğunu artırıcı bir madde (tatlı bir tat oluşumu için sükröz gibi) ile spesifik tat reseptörleri arasında olan etkileşim, hücre içi iyonize kalsiyum düzeylerinin kademeli olarak artmasına neden olmaktadır. Bu değişiklik ise tat sinyallerinin kökeni olan tat tomurcuğu hücreleri tarafından nörotransmitterlerin salınımını indüklemektedir (Chevrot ve ark., 2011; Passilly-Degrace ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada LCFA varlığında, tat tomurcuğu hücrelerinde CD36 bağımlı nörotransmitter (özellikle serotonin) salınımı olduğu gösterilmiştir (Chevrot ve ark., 2011; Passilly-Degrace, ve ark., 2011). Özetle fare papillalarında yer alan CD36 yoluyla tat tomurcuğu hücreleri aktive olabilmektedir. CD36 geninin inhibe edilme durumunda is yağ tercihi ve oral LCFA birikimiyle sindirimin tetiklediği sefalik faz ortadan kalkmaktadır (Chevrot ve ark., 2011; Passilly-Degrace, ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda CD36'nın diyet lipidlerinin oro-duyusal olarak algılanmasında yer aldığı vurgulanmakta, obezite riskini azaltmak ve yağlı besinlere yönelik ilgiyi değiştirmek için CD36 reseptörü yeni farmakolojik bir strateji olarak önerilmektedir (Passilly-Degrace ve ark., 2011).

Sonuç ve Öneriler

Diabetes Mellitus gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm sebeplerinden birini oluşturması ve tedavi giderlerinin oldukça yüksek olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Bu nedenle tedavisi ve metabolik kontrolünün sağlanması büyük önem taşımaktadır. Yaşam tarzı müdahalelerinden en önemlisi olan diyetin düzenlenmesi ise insülin direnci ve diyabetin ortaya çıkmasının engellenmesinde, geciktirilmesinde, komplikasyonların oluşmasında ve önlenmesinde önemli bir role sahiptir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Tip II DM gelişimine neden olan patolojik faktörler arasında yer alan insülin aktivitesi ve insülin sekresyonunun diyabet nedenini belirlemek açısından tek başına yetersiz kaldığı ele alınmaktadır. Buna ek olarak diyabet etiyojisinde multifaktöriyel nedenlerin, insülinin yanı sıra farklı reseptörlerin yer aldığı ve bu durumu genetik çalışmaların desteklediği bilinmektedir. Bu reseptörlerden biri olan CD36 reseptörü ise, kardiyovasküler fonksiyon ve hastalıklar, kanser, anjiyogenez, diyabet, insülin direnci platelet oluşumu, kas fonksiyon ve metabolizması ve besin seçiminde görev almaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek kan CD36 düzeylerinin tip II DM ve insülin direnci patogenezinde yeni bir biyo göstergesi olarak katkı sağlayabileceği yer almaktadır. Ayrıca kan CD36 düzeyi ve yağlı besin tercihiye yönelik de çalışmalar bulunmakla birlikte bu konuda da daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuçta kan CD36 reseptörü düzeyi, Tip II DM tanısı almış bireyler için önemli bir parametre olmakla birlikte verilen literatür bilgisi ışığında Tip II DM'li bireylerde kan CD36 yağ asit reseptörü ve insülin direnci ile diyetle yağ asit örüntüsü ve yağlı besin seçimi arasında ilişkiyi inceleyen ve bu süreci insan beslenmesi açısından irdeleyen çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Accurso A, Bernstein, RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine E. J, Gleed A, Jacobs DB. 2008. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)* 5:1-9. doi:10.1186/1743-7075-5-9
- Akbudak P. 2011. Tip 2 diyabetli hastalarda, beslenme durumu ve bazı biyokimyasal bulgular ile diyabet yaşam kalitesi arasındaki ilişki. (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Akbulut G, Ünal ES, Bingöl FN, Bayraktar A. 2013. Diabetes Mellitus'un Tıbbi Beslenme Tedavisine Farklı Bir Bakış: Glisemik İndeks Mi, Glisemik Yük Mü Daha Etkindir? *Bozok Tıp Derg.*, 2: 42-49.
- Akinuolie AO, Ngwa JS, Meigs JB, Djousse L. 2011. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, 30(6): 702-707. doi:10.1016/j.clnu.2011.08.013
- Aksoy M. 2008. Beslenme Biyokimyası (Vol. 2). Ankara: Hatiboğlu Yayınları. ISBN:975-8322-07-9
- ADA. 2008. Position of the American Dietetic Association: Health Implications of Dietary Fiber. *J Am Diet Assoc*, 108(10), 1716-1731. doi:10.1016/j.jada.2008.08.007
- CDA. Canadian Diabetes Association. Guidelines for the Nutritional Management of Diabetes Mellitus in the New Millennium. *Canadian Journal of Diabetes Care* 23(3): 56-69.
- Babio N, Balanza R, Basulto J, Bulló M, Salas-Salvado J. 2010. Dietary fibre: influence on body weight, glycemic control and plasma cholesterol profile. *Nutr Hosp*, 25(3), 327-340. PMID: 20593113
- TC. Sağlık Bakanlığı. 2011a. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı. Ankara. ISBN : 978-975-590 -346 -0
- TC. Sağlık Bakanlığı. 2011b. Türkiye'de Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Risk Faktörleri ile Mücadele Politikaları. Ankara. ISBN : 978-975-590-340-8
- Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanligil SM, Kutluay-Merdol T, Pekcan P, Yıldız E. 2011. Diyet El Kitabı. 6. Baskı. Ankara: Hatiboğlu. ISBN: 975-7527-97-1

- Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. 2003. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*, 5(6), 492-499. PMID: 14525683
- Bergman R, Ader M. 2000. Free Fatty Acids and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends in Endocrinology ve Metabolism*, 11(9), 351-356. PMID: 11042464
- Ble-Castillo JL, Aparicio-Trapala, MA, Juárez-Rojop IE, Torres-Lopez JE, Mendez JD, Aguilar-Mariscal H, Olvera-Hernández V, Palma-Cordova LC, Diaz-Zagoya JC. 2012. Differential effects of high-carbohydrate and high-fat diet composition on metabolic control and insulin resistance in normal rats. *International journal of environmental research and public health*, 9(5): 1663-1676. doi: 10.3390/ijerph9051663
- Boada C, Martínez-Moreno JM. 2013. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. *Nutr Hosp*, 28(2): 78-87. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6717. PMID: 23834050
- Brüning JC, Michael MD, Winnay JN, Hayashi T, Hörsch D, Accili D, Goodyear LJ, Kahn CR. 1998. A Muscle-Specific Insulin Receptor Knockout Exhibits Features of the Metabolic Syndrome of NIDDM without Altering Glucose Tolerance. *Molecular Cell*, 2(5), 559-569. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80155-0
- Burger KN, Beulens JW, Schouw YT, Sluijs I, Spijkerman AM, Sluik D, Boeing H, Kaaks R, Teucher B, Dethlefsen C, Overvad K, Tjønneland A, Kyro C, Barricarte A, Bendinelli B, Krogh V, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Nilsson PM, Orho-Melander M, Rolandsson O, Huerta JM, Crowe F, Allen N, Nothlings U. 2012. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. *PLoS One*, 7(8): e43127. doi:10.1371/journal.pone.0043127
- Cai L, Wang Z, Ji A, Meyer JM, Westhuyzen DR. 2012. Scavenger receptor CD36 expression contributes to adipose tissue inflammation and cell death in diet-induced obesity. *PLoS One*, 7(5): e36785. doi:10.1371/journal.pone.0036785
- Castañeda-González LM, Bacardí Gascón M, Cruz AJ. 2011. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp*, 26(6), 1270-1276. doi:10.3305/nh.2011.26.6.5387
- Çetinkaya A, Yılmaz E. 2009. Çöppü reseptörler: özellikleri ve hastalık ilişkileri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 40(3), 145-150.
- Christiaens V, Van Hul M, Lijnen HR, Scroyen I. 2012. CD36 promotes adipocyte differentiation and adipogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1820(7), 949-956. doi:10.1016/j.bbagen.2012.04.001
- Coelho DF, Pereira-Lancha LO, Chaves DS, Diwan D, Ferraz R, Campos-Ferraz PL, Poortmans JR, Lancha Junior AH. 2011. Effect of high-fat diets on body composition, lipid metabolism and insulin sensitivity, and the role of exercise on these parameters. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44(10), 966-972. PMID: 21876873
- Collot-Teixeira S, Martin J, McDermott-Roe C, Poston R, McGregor JL. 2007. CD36 and macrophages in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 75(3): 468-477. doi:10.1016/j.cardiores.2007.03.010
- Cozma AI, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V, Wang DD, Mirrahimi A, Yu M E, Carleton AJ, Di Buono M, Jenkins AL, Leiter LA, Wolever TM, Beyene J, Kendall CW, Jenkins DJ. 2012. Effect of fructose on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Diabetes Care*, 35(7): 1611-1620. doi:10.2337/dc12-0073
- Dworatzek P, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper J, Williams S. 2013. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*, 37, 45-S55.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS. 2013. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 36(11): 3821-3842. doi:10.2337/dc13-2042
- Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. 2001. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 108(6): 785-791. doi:10.1172/jci14006
- Febbraio M, Silverstein RL. 2007. CD36: implications in cardiovascular disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(11), 2012-2030. doi:10.1016/j.biocel.2007.03.012
- IDF. 2009. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation Diabetes Atlas. file:///C:/Users/toshiba/Downloads/IDF-Diabetes-Atlas-4th-edition.pdf (Erişim tarihi: 23.08.2017)
- Folorunso O, Oguntibeju O. 2013. The Role of Nutrition in the Management of Diabetes Mellitus. doi:10.5772/48782
- Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, Idewaki Y, Joudai T, Hirakawa Y, Uchida K, Sasaki S, Nakamura U, Kitazono T. 2013. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J*, 12, 159. doi:10.1186/1475-2891-12-159
- Funaki M. 2009. Saturated fatty acids and insulin resistance. *The journal of medical investigation*, 56(3, 4), 88-92. PMID: 19763019
- Furuhashi M, Ura N, Nakata T, Shimamoto K. 2003. Insulin sensitivity and lipid metabolism in human CD36 deficiency. *Diabetes Care*, 26(2), 471-474. PMID: 12547883
- Gautam S, Agrawal CG, Bid HK, Banerjee M. 2011. Preliminary studies on CD36 gene in type 2 diabetic patients from north India. *Indian J Med Res*, 134, 107-112. PMID: 21808142
- Gautam S, Banerjee M. 2011. The macrophage Ox-LDL receptor, CD36 and its association with type II diabetes mellitus. *Mol Genet Metab*, 102(4): 389-398. doi:10.1016/j.ymgme.2010.12.012
- Guadarrama-Lopez AL, Valdes-Ramos R, Martinez-Carrillo BE. 2014. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: their relation to inflammation. *J Immunol Res*, 2014, 860703. doi:10.1155/2014/860703
- Güzel S. 2014. Tip 2 Diyabetli Bireylerin Yeme Tutum Ve Davranışları İle Yasam Kalite Düzeylerinin Belirlenmesi. (Uzmanlık Tezi), Başkent Üniversitesi, Ankara.
- Haag M, Dippenaar NG. 2005. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit*, 11(12), PMID: 16319806
- Handberg A, Lopez-Bermejo A, Bassols J, Vendrell J, Ricar, W, Fernandez-Real J.M. 2009. Circulating soluble CD36 is associated with glucose metabolism and interleukin-6 in glucose-intolerant men. *Diab Vasc Dis Res*, 6(1), 15-20. doi:10.3132/dvdr.2009.003
- Hirano K, Kuwasako T, Nakagawa-Toyama Y, Janabi M, Yamashita S, Matsuzawa Y. 2003. Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency. *Trends Cardiovasc Med*, 13(4), 136-141. PMID: 12732446
- Kaku K. 2010. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ*, 53(1), 41-46.
- Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. 2011. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*, 60(10), 2441-2449. doi: 10.2337/db11-0425
- Kaya N, Özel GH. 2014. Diyabette Diyet Proteinleri ve Yağlarının Kan Glukozu Üzerine Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42(1): 80-85.

- Knosgaard L, Thomsen SB, Stockel M, Vestergaard H, Handberg A. 2014. Circulating sCD36 is associated with unhealthy fat distribution and elevated circulating triglycerides in morbidly obese individuals. *Nutr Diabetes*, 4, e114. doi:10.1038/nutd.2014.11
- Kuniyasu A, Ohgami N, Hayashi S, Miyazaki A, Horiuchi S, Nakayama H. 2003. CD36-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products (AGE) in mouse 3T3-L1 and human subcutaneous adipocytes. *FEBS Lett*, 537(1-3), 85-90. PMID: 12606036
- Kuwasako T, Hirano K, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Yakub MJ, Yamauchi-Takahara K, Yamashita S, Matsuzawa Y. 2003. Lipoprotein abnormalities in human genetic CD36 deficiency associated with insulin resistance and abnormal fatty acid metabolism. *Diabetes Care*, 26(5): 1647-1648. PMID: 12716848
- Lattimer JM, Haub MD. 2010. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*, 2(12), 1266-1289. doi: 10.3390/nu2121266
- Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP, Besnard P. 2005. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest*, 115(11): 3177-3184. doi:10.1172/JCI25299
- Lepe M, Bacardi-Gascon M, Jimenez-Cruz A. 2011. Long-term efficacy of high-protein diets: a systematic review. *Nutr Hosp*, 26(6): 1256-1259. doi: 10.1590/S0212-16112011000600010.
- Lepretre F, Linton KJ, Lacquemant C, Vatin V, Samson C, Dina C, Chikri M, Ali S, Scherer P, Seron K, Vasseur F, Aitman T, Froguel P. 2004. Genetic study of the CD36 gene in a French diabetic population. *Diabetes Metab*, 30(5): 459-463. PMID: 15671915
- Liani R, Halvorsen B, Sestili S, Handberg A, Santilli F, Vazzana N, Formoso G, Aukrust P, Davi G. 2012. Plasma levels of soluble CD36, platelet activation, inflammation, and oxidative stress are increased in type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med*, 52(8): 1318-1324. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.012
- Litherland GJ, Hajdudch E, Gould GW, Hundal HS. 2004. Fructose transport and metabolism in adipose tissue of Zucker rats: diminished GLUT5 activity during obesity and insulin resistance. *Molecular and cellular biochemistry*, 261(1): 23-33. PMID: 15362482
- Liu L, Li Y, Guan C, Li K, Wang C, Feng R, Sun C. 2010. Free fatty acid metabolic profile and biomarkers of isolated post-challenge diabetes and type 2 diabetes mellitus based on GC-MS and multivariate statistical analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 878(28): 2817-2825. doi:10.1016/j.jchromb.2010.08.035
- Livesey G, Taylor R. 2008. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *The American journal of clinical nutrition*, 88(5): 1419-1437. PMID: 18996880
- Love-Gregory L, Sherva R, Sun L, Wasson J, Schappe T, Doria A, Rao DC, Hunt SC, Klein S, Neuman RJ, Permutt MA, Abumrad NA. 2008. Variants in the CD36 gene associate with the metabolic syndrome and high-density lipoprotein cholesterol. *Hum Mol Genet*, 17(11): 1695-1704. doi:10.1093/hmg/ddn060
- Ludwig DS. 2002. The Glycemic Index: Physiological Mechanisms Relating to Obesity, Diabetes and Cardiovascular Disease. *Jama*, 287(18): 2414-2423. PMID: 11988062
- Lynes MD, Widmaier EP. 2011. Involvement of CD36 and intestinal alkaline phosphatases in fatty acid transport in enterocytes, and the response to a high-fat diet. *Life Sci*, 88(9-10): 384-391. doi:10.1016/j.lfs.2010.12.015
- Maki KC, Rains TM. 2011. Fiber and Insulin Sensitivity. (Zimring), Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes (pp. Ch. 09). Rijeka: InTech. ISBN 978-953-307-590-7
- Martin C, Chevrot M, Poirier, H, Passilly-Degrace R, Niot I, Besnard P. 2011. CD36 as a Lipid Sensor. *Physiol Behav*, 105(1): 36-42. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.02.029
- Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin JF, Chevrot M, Besnard P. 2011. The lipid-sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One*, 6(8): e24014. doi:10.1371/journal.pone.0024014
- Martin de Santa Olalla L, Sanchez Muniz FJ, Vaquero MP. 2009. N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nutr Hosp*, 24(2): 113-127. PMID: 19593479
- Memiş E, Şanlıer N. 2009. Glisemik İndeks ve Sağlık İlişkisi. Gazi Üniversitesi Endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi, 24: 17-27.
- Mine S, Okada Y, Tanikawa T, Kawahara C, Tabata T, Tanaka Y. 2006. Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*, 344(3): 780-785. doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.197
- Nergiz-Unal R, Rademaker, T, MEM Cosemans J, WM Heemskerk J. 2011. CD36 as a multiple-ligand signaling receptor in atherothrombosis. *Cardiovascular ve Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 9(1): 42-55. PMID: 20939828
- Nettleton JA, Katz R. 2005. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*, 105(3): 428-440. doi:10.1016/j.jada.2004.11.029
- Nicholson AC, Hajjar DP. 2004. CD36, oxidized LDL and PPAR gamma: pathological interactions in macrophages and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*, 41(4-5): 139-146. doi:10.1016/j.vph.2004.08.003
- Nuttall FQ. 1993. Dietary fiber in the management of diabetes. *Diabetes*, 42(4): 503-508. PMID: 8384131
- Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, Arai H, Miyazaki A, Hakamata H. 2002. CD36, serves as a receptor for advanced glycation endproducts (AGE). *Journal of Diabetes and its Complications*, 16(1): 56-59. PMID: 11872368
- Ötles S, Ozgoz S. 2014. Health effects of dietary fiber. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 13(2): 191-202. PMID: 24876314
- Ozougwu O. 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4): 46-57. doi:10.5897/jpap2013.0001
- Park YM. 2014. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Exp Mol Med*, 46: e99. doi:10.1038/emmm.2014.38
- Phielix E, Mensink M. 2008. Type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function. *Physiol Behav*, 94(2): 252-258. doi:10.1016/j.physbeh.2008.01.020
- Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels RO, Connor P, Roberts J, Smith S, Sperl-Hillen J. 2014. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Institute for Clinical Systems Improvement.
- Riccardi G, Giacco R, Rivellese A. 2004. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*, 23(4): 447-456. doi: 10.1016/j.clnu.2004.02.006
- Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M. 2014. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *Eur J Clin Nutr*, 68(9): 973-979. doi: 10.1038/ejcn.2014.123
- Rivellese AA, Lilli S. 2003. Quality of dietary fatty acids, insulin sensitivity and type 2 diabetes. *Biomedicine ve Pharmacotherapy*, 57(2): 84-87. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00003-9

- Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Bullo M, Ros E. 2011. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21 Suppl 2, B32-48. doi:10.1016/j.numecd.2011.03.009
- Samur G, Mercanlıgil SM. 2012. Diyet Posası ve Beslenme. Ankara: Sağlık Bakanlığı. http://beslenme.gov.tr/content/files/arastirmalar/uyelik/beslenme_bilgi_serisi/Kitaplar/b_b_11_diyet_posasi_20_20.pdf (erişim tarihi: 23.08.2017)
- Schwenk RW, Holloway GP, Luiken JJ, Bonen A, Glatz JF. 2010. Fatty acid transport across the cell membrane: regulation by fatty acid transporters. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 82(4-6): 149-154. doi:10.1016/j.plefa.2010.02.029
- Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, Kulkarni K, Geil P. 2004. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*, 27(9): 2266-2271. PMID: 15333500
- Similä S. 2012. Glycemic Index in Epidemiologic Study of Type 2 Diabetes. *THL –Research*, 76, 76-87. ISBN 978-952-245-613-7
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. 2010. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. doi: 10.3945/ajcn.2008.26285
- Stephen SL, Freestone K, Dunn S, Homer-Vanniasinkam S, Walker JH, Wheatcroft SB, Ponnambalam S. 2010. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease. *International journal of hypertension*. <http://dx.doi.org/10.4061/2010/646929>
- Sun Y, Scavini M, Orlando R, Murata G, Tzamaloukas A, Schrader R. 2010. Increased CD36 Expression Signals Monocyte Activation Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 33(9): 2065-2067. doi: 10.2337/dc10-0460
- Thorne RF, Mhaidat NM, Ralston KJ, Burns GF. 2007. CD36 is a receptor for oxidized high density lipoprotein: implications for the development of atherosclerosis. *FEBS Lett*, 581(6): 1227-1232. doi:10.1016/j.febslet.2007.02.043
- Vessby B. 2000. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr*, 83 Suppl 1, S91-96. PMID: 10889798
- Willett W, Manson J, Liu S. 2002. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*, 76(1): 274-280. PMID: 12081851
- Xu W, Yu L, Zhou W, Luo M. 2006. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 351(2): 376-382. doi:10.1016/j.bbrc.2006.10.051
- Xu W, Zhang L, Huang Y, Yang Q, Xiao H, Zhang D. 2012. Fatty acid metabolic profiles and biomarker discovery for type 2 diabetes mellitus using graphical index of separation combined with principal component analysis and partial least squares-discriminant analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 118: 173-179. doi:10.1016/j.chemolab.2012.06.008
- Yazgan B. 2009. Monosit Ve Aortadaki Cd36 Ekspresyonunun Ateroskleroz Açısından Değerlendirilmesi. (Yüksek Lisans Tezi), Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- Yerlikaya H, Mehmetoğlu İ. 2014. Obez Kişilerde Plazma Yağ Asit Kompozisyonu, Desatüraz ve Elongaz Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 12(1): 43-47. doi: 10.18827/etad.09414
- Yıldız E. 2008. Diyabet ve Beslenme. http://diyabet.gov.tr/content/files/yayinlar/kitaplar/hastaliklarda_beslenme/c2.pdf .(erişim tarihi: 23.08.2017).