

## Metabolik Sendrom ve Bileşenlerinde Sitokin Yanıtı

Gül Fatma YARIM, Filiz KAZAK\*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

Geliş Tarihi: 06.04.2016

Kabul Tarihi: 22.04.2016

**Özet:** Obezite ve diyabet prevalansının artışı ile paralel olarak metabolik sendromun prevalansı da gün geçtikçe artmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerinin düşük dereceli sistemik enflamasyon ile ilişkili olduğu pek çok deneysel ve klinik çalışma ile kanıtlanmıştır. Metabolik sendromda enflamatuar sinyal yolları aktive olarak, proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin salınımı değişmekte ve metabolik sendroma atfedilen biyokimyasal ve klinik bozukluklara yol açmaktadır. Bu derlemenin amacı, metabolik sendromda rol alan sitokinler ve değişiklikleri hakkında bilgi sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik sendrom, obezite, sitokin

### Cytokine Response in Metabolic Syndrome and its Components

**Abstract:** In parallel with the increasing prevalence of obesity and type 2 diabetes, the prevalence of metabolic syndrome increases day by day. The metabolic syndrome components such as impaired glucose tolerance, dyslipidemia and hypertension to be associated with systemic inflammation has been proven by many experimental and clinical studies. In metabolic syndrome, activated inflammatory signaling pathways triggers the release of proinflammatory cytokines which leads to biochemical and clinical abnormalities. The aim of this review is to present current information on the role of cytokines in the metabolic syndrome.

**Keywords:** Metabolic syndrome, obesity, cytokine

### Giriş

Metabolik sendrom, insülin direnci, bozulmuş glukoz dengesi, dislipidemi, obezite, hipertansiyon parametrelerinin bir kısmının ya da hepsinin birlikte bulunduğu biyokimyasal ve klinik bulgularla karakterize bir metabolik bozukluktur. İnsülin direnci, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, koroner arter hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer, polikistik over sendromu, subklinik enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülabilité metabolik sendromun bileşenleridir (Bonora ve ark., 2003; Cartier ve ark., 2008; Chan ve ark., 2002; Ginsberg ve ark., 2006; Pickup ve ark., 1997; Sung ve ark., 2015; Zachurzok-Buczyńska ve ark., 2011). Metabolik sendrom bileşenleri, insan sağlığını olduğu kadar başta at, köpek ve kedi olmakla birlikte hayvanların sağlığını da olumsuz etkilemektedir (Bailey ve ark., 2008; Caltabilota ve ark., 2010; Edney ve Smith, 1986; Frank ve ark., 2006; German, 2006; Johnson, 2002; Lund ve ark., 2005; 2006; Mehlman ve ark., 2013; Zoran, 2010).

Deneysel modeller ile metabolik sendromlu insanlardan ve hayvanlardan elde edilen bilimsel sonuçlar, metabolik sendromun etiopatogenezinde sitokinlerin rol oynadığını göstermektedir. Enflamatuar sitokinlerin, insülin direnci ve plazma serbest yağ asidi artışından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (de Alvaro ve ark., 2004; Ghanim ve ark., 2004; Hotamisligil ve ark., 1993; Lorenzo ve ark., 2008; Stephens ve ark.,

1997; Xu ve ark., 2003). Öncül yağ hücrelerinin makrofaj benzeri hücreler olduğunun kanıtlanmış olması, yağ dokusunun enflamatuar süreçler ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir (Charrière ve ark., 2003; Cousin ve ark., 1999). Sağlıklı yağ dokuda, T-hücreleri, eozinofiller ve M2 makrofajlar interlökin (IL)-10, IL-4 ve IL-13 sentezleyerek antienflamatuar ortam sağlayıp yağ dokunun insüline duyarlı kalmasını sağlamaktadır. Obezitede, yağ dokuda M1 makrofajlar, proenflamatuar sitokinleri sentezleyerek enflamasyonun gelişmesine ve insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Proenflamatuar yanıtta katkıda bulunan diğer değişiklikler; eozinofillerin ve regülatör T-hücrelerinin sayısında azalma nötrofillerin, B hücrelerin, mast hücrelerinin ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) salgılayan T yardımcı (Th) 1 ve sitotoksik CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin sayısında artıştır (Şekil 1) (Samad ve Ruf, 2013). Bilimsel çalışmalar, metabolik sendromla ve metabolik sendromun bileşenleri ile ilişkili başlıca sitokinlerin tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-21 ve IL-33 olduğunu göstermektedir.

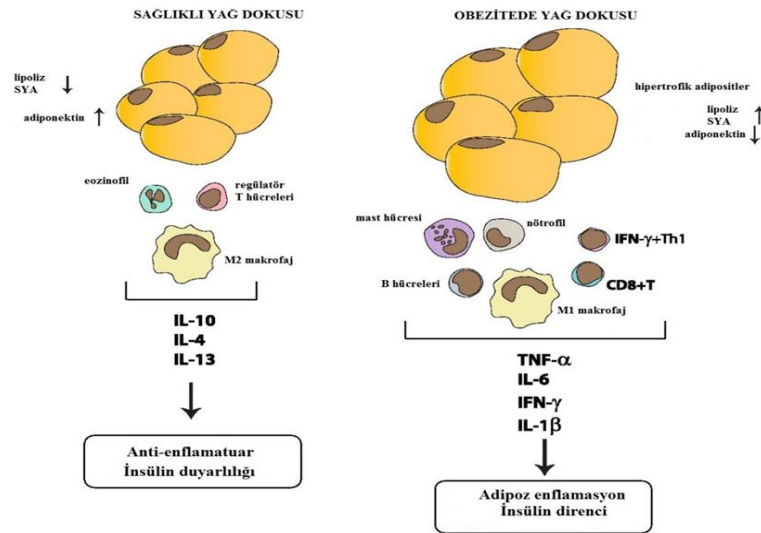
### Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$

Tümör nekroz faktör- $\alpha$ , MAPK ve NF $\kappa$ B sinyal yollarının aktivasyonu ile myeloid hücrelerden salgılanan güçlü bir proinflamatuar sitokindir (Locksley ve ark., 2001). Tümör nekroz faktör- $\alpha$ , IL-

1 $\beta$  ve IL-6 salınımını aktive etmektedir (Chen ve Goeddel, 2002). İnsülin direncinin oluşumuna TNF- $\alpha$ 'nın aracılık ettiğine dair pek çok bilimsel çalışma bulunmaktadır (de Alvaro ve ark., 2004; Lorenzo ve ark., 2008; Stephens ve ark., 1997). Atlarda yüksek serum TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun düşük insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (Vick ve ark., 2007). Tümör nekroz faktör- $\alpha$ 'nın insülin direncine neden olarak, insülinin kan glukozu üzerindeki etkinliğini azalttığı, yağ dokusu hücrelerine glukozun alınmasını ve depolanmasını artırdığı ileri sürülmüştür (Brindley ve ark., 1999; Liu ve ark., 1998). Hotamisligil ve ark. (1996), TNF- $\alpha$ 'nın insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini azaltarak obezitede ve diyabette insülin direncine aracılık ettiğini, Kanty ve ark. (1995) da TNF- $\alpha$ 'nın, insülin reseptör substrat-1'in serin fosforilasyonunu uyararak serin fosfatazların aktivasyonuna, serin kinazların inhibisyonuna neden olarak insülin direncine yol açtığını rapor etmişlerdir. Köpeklerde diyabetin serum TNF- $\alpha$  konsantrasyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark., 2015). Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda serum TNF- $\alpha$  düzeyinin yükseldiği, bu sitokinin diyabetin kontrolünde ve diyabette gelişen proenflamatuar bağışıklık

cevaplarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (Foss-Freitas ve ark., 2006).

Obez insanların ve deneysel diyabet ve obezite modellerinin yağ dokusunda TNF- $\alpha$  ekspresyonunun artmış olduğu pek çok bilimsel çalışma ile ortaya konulmuştur. Glukoz toleransının bulunduğu obez kadınlarda yağ dokusunda TNF reseptörleri olan TNFR60 ve TNFR80 mRNA ekspresyonlarının artmış olduğu bildirilmiştir (Hube ve ark., 1999). Monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan TNF- $\alpha$ 'nın, obezitede insülin direncinin oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür (Yamakawa ve ark., 1995). Tümör nekroz faktör- $\alpha$ 'nın, öncül yağ hücrelerinden makrofaj benzeri bir fenotipi teşvik ettiği (Isakson ve ark., 2009) ve obeziteli insanların yağ dokusunda TNF- $\alpha$  ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (Hotamisligil ve ark., 1993). Obez ergenlerde metabolik sendromun bileşenleri ile ilişkili yüksek TNF- $\alpha$  konsantrasyonu belirlenmiştir (Moon ve ark., 2004). Obez köpeklerde kilo kaybından sonra insülin direncinin hafiflediği ve plazma TNF- $\alpha$  düzeyinin düştüğü (German ve ark., 2009), obez kedilerde de adipoz dokudaki TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun normal ağırlıktaki kedilere göre artmış olduğu rapor edilmiştir (Van de Velde ve ark., 2013).



Şekil 1. Obezitede yağ dokusu enflamasyonu (Samad ve Ruf, 2013).

## İnterferon- $\gamma$

İnterferon- $\gamma$ , doğal öldürücü (NK) ve doğal öldürücü T hücreler tarafından salgılanan, doğal ve kazanılmış bağışıklık cevaplarında rol alan bir sitokindir (Schoenborn ve Wilson, 2007). İnterferon- $\gamma$ , tip 1 diyabetin otoimmün patogenezinde önemli rol almaktadır (Suk ve ark.,

2001; Wachlin ve ark., 2003). Bu interferon türü, JAK-STAT1 yolağının aktivasyonuna aracılık ederek adipositlerin farklılaşmasını baskılamakta ve insülin duyarlılığını azaltmaktadır (McGillicuddy ve ark., 2009). Wada ve ark. (2011) da adipositlerde IFN- $\gamma$ 'nın sitokin sinyal süpresör izoformlarını uyararak

insülin direncini artırdığını bildirmişlerdir. Obezitede gelişen enflamatuar yanıtın düzenlenmesinde IFN- $\gamma$  rol almaktadır (Rocha ve ark., 2008). Wong ve ark. (2011), IFN- $\gamma$  eksik fareleri düşük yağ içerikli standart fare yemi ile besleyerek deneme boyunca glukoz metabolizması ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkisini incelemişler ve farelerde negatif enerji dengesi, glukoz toleransı ve hepatik insülin duyarlılığı ile ilişkili azalmış vücut ağırlığını gözlemişlerdir. Araştırmacılar, IFN- $\gamma$ 'nın glukoz metabolizmasının ve kilo alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Obez IFN- $\gamma$ -knockout farelerin, sağlıklı farelere göre daha hafif insülin direnci, azalmış adiposit boyutu ve yağ dokuda M2 ilişkili sitokin ekspresyonu sergilediği anlaşılmış ve IFN- $\gamma$ 'nın glukoz homeostazisi, adipogenezis ve yağ dokudaki sitokin ekspresyonu ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (O'Rourke ve ark., 2012). Obez kedilerin adipoz doku IFN- $\gamma$  mRNA ekspresyonunun normal ağırlıktaki kedilerden yüksek olduğu belirlenmiş olup, kedilerde de insanlardaki ve kemirgenlerdeki gibi obezitenin yağ dokuda proenflamatuar süreçle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Van de Velde ve ark., 2013). Serum IFN- $\gamma$  konsantrasyonunun metabolik sendromda arttığı bildirilmiştir (Mirhafez ve ark., 2015). Obez çocuklarda, IFN- $\gamma$  salgılayan CD4<sup>+</sup> T hücrelerin yüzdesi normal kilolu sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmuştur (Pacífico ve ark., 2006).

### İnterlökin Ailesi

Metabolik sendromla ilişkili olan başlıca interlökin ailesi üyelerinin; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-21 ve IL-33 olduğu rapor edilmektedir. İnterlökinler, kemokin, nitrik oksit sentaz ve matriks metalloproteinaz gibi pek çok protein ekspresyonunu indükleyerek, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve enflamatuar süreçlerde önemli rol oynamaktadır (Dinarello, 2002).

#### 1. İnterlökin-1 $\alpha$

İnterlökin-1 $\alpha$ , hücre içi transkripsiyonel düzenleyici bir sitokin olup, proenflamatuar etkiye sahiptir (Barksby ve ark., 2007). İnterlökin-1 $\alpha$  gen ekspresyonu, lipid metabolizması ve aterogenezle ilişkilidir (Kamari ve ark., 2007). Artmış serum IL-1 $\alpha$  konsantrasyonunun metabolik sendromun önemli bir belirtici olduğu öne sürülmüştür (Mirhafez ve ark., 2015). İnterlökin-1 $\alpha$ , adipositlerde insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonu ile insülin sinyalizasyonunu inhibe etmektedir (He ve ark., 2006). Obez kadınlardan elde edilen periferik kan mononükleer hücre kültüründe IL-1 $\alpha$  üretiminin normal ağırlıktaki kadınlara göre daha fazla olduğu

rapor edilmiştir (Raymond ve ark., 2000). Farelerde aterojenik diyet ile oluşturulan steatohepatitiste karaciğer IL-1 $\alpha$  mRNA düzeyinin on altı kat arttığı belirlenmiştir (Kamari ve ark., 2011).

#### 2. İnterlökin-1 $\beta$

Proenflamatuar etkili bir sitokin olan IL-1 $\beta$ , endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmakta ve akut faz yanıtı tetiklemektedir (Barksby ve ark., 2007). İnterlökin-1 $\beta$ , yağ doku enflamasyonunu modüle ederek obezitedeki karaciğer yağlanması üzerinde düzenleyici rol almaktadır. Kim ve ark. (2015), diyabetli köpeklerde serum IL-1 $\beta$  konsantrasyonunun sağlıklı köpeklere göre artmış olduğunu bildirmişlerdir. İnterlökin-1 $\beta$ , ERK bağımlı bir mekanizma ile insülin reseptör substrat-1 ekspresyonunu azaltarak, insülin sinyalizasyonunun etkisini bozarak adipositlerde insülin direncinin gelişmesinde diğer sitokinler ile birlikte rol almaktadır (Jager ve ark., 2007). Uzun süreli IL-1 $\beta$  uygulaması insülin duyarlılığında pozitif etki gösteren bir spesifik protein olan adiponektin sentezini azaltarak insülin direncini tetiklemektedir (Lagathu ve ark., 2006).

#### 3. İnterlökin-6

İnterlökin-6 proenflamatuar ve antienflamatuar etkili bir sitokin olup monositlerin makrofajlara farklılaşmasını sağlamaktadır (Chomarat ve ark., 2000). Deri altı yağ dokusundaki adipositler ve makrofajlar, endokrin karakterde proenflamatuar etkili bir sitokin olan IL-6'nın önemli bir kaynağıdır (Mohamed-Ali ve ark., 1997; Weisberg ve ark., 2003). İnterlökin-6'nın, farelerde adipoz dokudaki lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığı ve bu şekilde yağ doku kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Greenberg ve ark., 1992). Plazma IL-6 artışının diyabet riski ile ilişkili olduğunun belirlenmiş olması, diyabet gelişiminde enflamasyonun rol oynadığını göstermektedir (Pradhan ve ark., 2001). Metabolik sendromlu insanların (Pickup ve ark., 1997) ve diyabetli köpeklerin serum IL-6 konsantrasyonunun sağlıklılara oranla önemli düzeyde artmış olduğu saptanmıştır (Kim ve ark., 2015).

Ratlarda IL-6 uygulamasının, glukoneogenez uyardığı, hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açtığı rapor edilmiştir (Stith ve Luo, 1994). Subkutan rekombinant IL-6 uygulaması yapılan insanlarda da benzer metabolik etkiler gözlenmiştir (Tsigos ve ark., 1997). İnterlökin-6, yağ hücrelerinde insülin direncini artırmaktadır (Rotter ve ark., 2003). Diyetle indüklenmiş metabolik sendrom modelinde IL-6, metabolik sendrom risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalık arasında korelasyon olduğu ortaya konulmuştur (Bao ve

ark., 2015). Serum IL-6 ölçümünün diyabetli hastalarda gelişen proenflamatuar bağışıklık cevaplarının izlenmesinde önemli olduğu rapor edilmiştir (Foss-Freitas ve ark., 2006).

#### 4. İnterlökin-7

Proenflamatuar etkili olan IL-7, T ve B hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını sağlamaktadır (Henney, 1989). İnterlökin-7, monosit ve makrofajlardan TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır (Alderson ve ark., 1991). Adipoz dokudaki IL-7 ekspresyonunun obez bireylerde artmış olduğu belirlenmiştir (Maury ve ark., 2007). İnterlökin-7'nin yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde yağ dokusu kitlesini ve insülin duyarlılığını düzenlediği (Lucas ve ark., 2012), monosit ve makrofajların endotele göçünü uyararak ateroskleroza katkıda bulunduğu (Li ve ark., 2012) ileri sürülmüştür. Köpeklerde kilo kaybı ile birlikte yağ yüzdesi ile ilişkili olarak plazma IL-7 konsantrasyonunun düştüğü rapor edilmiştir (Bastien ve ark., 2015). Yüksek yağlı diyet uygulanan IL-7 reseptör eksik farelerde, sağlıklı farelere göre insülin duyarlılığının bozulmadığı, vücut ağırlık artışının ve visceral adipozitenin düşük olduğu belirlenmiş ve IL-7 reseptörün farelerde yağlı diyetle indüklenmiş adipogenez ve insülin direncinin uyarılmasında önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir (Lee ve ark., 2015a).

#### 5. İnterlökin-8

Başlıca kaynağı makrofajlar ve monositler olan ve yangısal süreçte rol oynayan IL-8 yağ dokusundaki olgun adipositler tarafından da salgılanmaktadır (Bruun ve ark., 2000). Nötrofil kemotaksisini sağlayan bir sitokin olan IL-8 proenflamatuar etki gösterir (Barksby ve ark., 2007). Diyabet hastalarında artmış serum IL-8 düzeyi bildirilmiştir (Zozulińska ve ark., 1999). İnsan aortik endotel hücre kültürüne glukoz uygulamasının, IL-8 artışına yol açtığı saptanmıştır (Temaru ve ark., 1997). Araştırmacılar, yüksek glukoz konsantrasyonunun diyabetik makroanjyopatiye zemin hazırlayan önemli faktörlerden biri olabileceğini ifade etmişlerdir. İnterlökin-8'in arter iç duvarı kalınlaşmasının ve aterosklerozun patogeneğinde rol aldığı bildirilmiştir (Terkeltaub ve ark., 1998; Yue ve ark., 1993). Diyabetli köpeklerde, sağlıklı köpeklere göre, artmış serum IL-8 düzeyi rapor edilmiştir (O'Neill ve ark., 2012).

Dolaşım IL-8 düzeyi ile vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçüsü, IL-6 ve HDL-kolesterol gibi karakteristik obezite parametreleri arasında korelasyon olduğu ve IL-8'in ateroskleroz ve diyabet gibi metabolik komplikasyonlara aracılık

ettiği ileri sürülmektedir (Kim ve ark., 2006). İnterlökin-8, aterosklerotik plak bölgelerinde matriks metalloproteinaz doku inhibitörü ekspresyonunu inhibe ederek, potansiyel aterojenik etki göstermektedir (Moreau ve ark., 1999). Obez bireylerde artmış plazma IL-8 konsantrasyonunun, yağ kütlesi ve TNF- $\alpha$  sistemi ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar için büyük risk olan obezitede rol aldığı belirlenmiştir (Straczowski ve ark., 2002).

#### 6. İnterlökin-10

İnterlökin-10, Th1 ve Th2 hücre cevaplarını baskılayan, NK hücrelerin sitotoksik etkisini artıran antiinflamatuar bir sitokindir (Del Prete ve ark., 1993). İnterlökin-10'un, insülin duyarlılığında ve ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı (Opal ve DePalo, 2000), ölümcül obezlerde obstrüktif uyku apnesinin şiddeti ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Leon-Cabrera ve ark., 2015). Tip 1 diyabet riskinin fazla olduğu çocukların periferik kandaki mononükleer hücrelerinde IL-10 düzeyinin sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu (Stechova ve ark., 2007) ve sağlıklı genç bireylerde plazma IL-10 konsantrasyonunun insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Straczowski ve ark., 2005). Yaşlı insanlarda düşük IL-10 salgılanma kapasitesinin yani proenflamatuar durumun metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (van Exel ve ark., 2002).

Obez kadınlarda plazma IL-10 düzeyinin obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Esposito ve ark., 2003). Obez insanlarda kalori kısıtlaması ve egzersiz programı kilo kaybından sonra plazma IL-10 düzeyinin yükseldiği rapor edilmiştir (Jung ve ark., 2008). İnterlökin-10'un insülin duyarlılığını artırdığı ve iskelet kaslarını obezite-ilişkili makrofaj infiltrasyonundan koruduğu ileri sürülmüştür (Hong ve ark., 2009). Obez çocuklarda, aynı yaş grubundaki normal kilolu çocuklara kıyasla vücut kitle indeksi ve vücut yağı yüzdesi ile negatif ilişkili olarak düşük serum IL-10 konsantrasyonunun metabolik risk belirteci olduğu ifade edilmiştir (Chang ve ark., 2014).

#### 7. İnterlökin-12

İnterlökin-12, Th1 hücre bağışıklık reaksiyonlarını uyararak proenflamatuar bir sitokindir (Trinchieri, 1995). İnsülin-bağımlı ve insülin-bağımlı olmayan diyabette plazma IL-12 konsantrasyonunun (Winkler ve ark., 1998), diyabetik nefropatili hastalarda serum IL-12 düzeyinin arttığı belirlenmiştir (Anand ve ark., 2014). Ayrıca tip-2 diyabetli hastalarda sağlıklı insanlara göre vücut kitle indeksi, insülin, proinsülin ve HDL-kolesterol ile ilişkili olarak artmış serum IL-12 düzeyleri rapor edilmiştir (Wegner ve

ark., 2008). Hipergliseminin fare makrofajlarında IL-12 gen ekspresyonunu artırdığı öne sürülmüştür (Wen ve ark., 2006).

Obezitede insülin duyarlılığı ve IL-12 arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Straczkowski ve ark., 2007). Obez bireylerde, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, serum glukoz, trigliserid ve TNF- $\alpha$  düzeyleri gibi obezite belirteçleri ile ilişkili olarak artmış IL-12 konsantrasyonu rapor edilmiştir (Suárez-Álvarez ve ark., 2013). İnterlökin-12 ailesi sitokinlerin obezite ile ilişkili enflamasyonun ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Nam ve ark., 2013). Obez bireylerde IL-12'nin lipid anormallikleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Nikołajuk ve ark., 2015). Aterosklerozun erken döneminde bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde IL-12'nin rol oynadığı ortaya konulmuş (Lee ve ark., 1999) ve IL-12 fonksiyonunun bloke edilmesinin aterosklerozu baskıladığı ifade edilmiştir (Hauer ve ark., 2005). Aterosklerotik plaklarda IL-12 p40 mRNA ve IL-12 p70 protein düzeylerinin arttığı anlaşılmıştır (Uyemura ve ark., 1996).

### 8. İnterlökin-18

Doğal ve kazanılmış bağışıklık reaksiyonlarında rol oynayan IL-18, nötrofil göçünü ve aktivasyonunu, Th1 hücre farklılaşmasını ve IFN- $\gamma$  salgılanmasını uyarmaktadır (Gracie ve ark., 2003). Kronik enflamasyon ile ilişkili (McInnes ve ark., 2000) olan IL-18, proenflamatuar ve proaterojenik bir sitokin olup insülin direnci ile ilgili olduğu bilimsel çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Tip 1 ve tip 2 diyabetin patogeneğinde yüksek IL-18 serum düzeylerinin yer aldığı, diyabetli hastalarda nefropati gelişiminde IL-18'in rol oynadığı bildirilmiştir (Mahmoud ve ark., 2004). İnsülin direnci olan bireylerin, plazma IL-18 konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu (Martinez-Hervas ve ark., 2015) gibi diyabetli köpeklerde de serum IL-18 düzeyinin sağlıklılara göre artmış olduğu rapor edilmiştir (Kim ve ark., 2015). İnterlökin-18'in obezite ve metabolik sendromu önlediği rapor edilmiştir (Murphy ve ark., 2015). Lee ve ark. (2015b)'nin gerçekleştirdiği bir meta analiz çalışmasının sonuçları, IL-18 polimorfizminin tip 1 diyabete yakınlıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir. IL-18/IL-18 bağlayıcı protein yolağının deregülasyonunun, diyabette aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırdığı ileri sürülmüştür (Dürpés ve ark., 2015). Polikistik over sendromlu kadınlarda enflamasyon ve insülin direnci ile bağlantılı olarak artmış serum IL-18 düzeyi rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2006).

### 9. İnterlökin-21

Dendritik, CD8<sup>+</sup> T, B ve NK hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında uyarıcı IL-21, proenflamatuar etkili bir sitokindir (Barksby ve ark., 2007; Pelletier ve Girard, 2007). Bağışıklık reaksiyonlarını hem uyardığı hem de baskıladığı için IL-21'in biyolojik rolü karmaşıktır (Mehta ve ark., 2004). İnterlökin-21'in, tip 1 diyabet gelişiminde rol aldığı bildirilmektedir (Spolski ve ark., 2008; Sutherland ve ark., 2009).

### 10. İnterlökin-33

İnterlökin-33, Th2 sitokin ifadesini uyarıcı, endotel hücrelerinin hücre içi transkripsiyonel düzenleyicisi olan hem proenflamatuar hem anti-enflamatuar etki gösteren bir sitokindir (Barksby ve ark., 2007; Miller, 2011). İnsan preadipositlerinde ve adipositlerinde IL-33 gen ekspresyonu rapor edilmiştir (Wood ve ark., 2009). Obezitede sıklıkla şekillenen yağ dokusu enflamasyonunun önlenmesinde IL-33'ün koruyucu rol oynadığı (Miller ve ark., 2010) ve ateroskleroz riskini azalttığı rapor edilmiştir (Miller ve ark., 2008). Vücut kitle indeksi ile negatif ilişkili olduğu anlaşılan IL-33'ün, ateroskleroz riskinin belirlenmesinde yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Hasan ve ark., 2014). Yüksek yağlı diyetle beslenen apolipoprotein E eksik farelere IL-33 takviyesinin aterosklerotik plaklarda makrofaj-türevli köpük hücre birikimini önemli ölçüde azalttığı anlaşılmıştır (McLaren ve ark., 2010).

Şiddetli obezite, adipoz dokuda IL-33 ve reseptörü ST2 ekspresyonunun artışına neden olmaktadır (Zeyda ve ark., 2013). İnterlökin-33'ün visceral yağ dokusunda obezite ile indüklenmiş ST2+ T regülatör hücre açığını tersine döndürerek yağ dokusu enflamasyonunu ve insülin direncini iyileştirdiği ortaya konulmuştur (Han ve ark., 2015). Diyabetik nefropatili hastalarda insülin direnci ve mikroalbuminüri ile ilişkili olarak serum IL-33 düzeyinin arttığı belirlenmiştir (Anand ve ark., 2014).

## Sonuç

Metabolik sendrom, insülin direnci, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer ve endotel disfonksiyonu gibi bileşenlerinin birbirini tetiklediği, tüm doku ve sistemleri olumsuz etkileyen bir bozukluk olup yaşam kalitesini düşüren, süresini kısaltarak bireyleri ve dolayısı ile toplum sağlığını tehdit eden önemli bir risktir. Tüm dünyada prevalansı giderek artan metabolik sendrom, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Metabolik sendromda enflamatuar sinyal

yolaklarının aktivasyonu, proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin dolaşım ve doku düzeylerinde değişime neden olarak sistemik enflamasyona ve doku hasarına neden olmaktadır. Metabolik sendrom gelişiminin önlenmesinde ve metabolik sendromun tedavi edilmesinde enflamasyona aracılık eden sitokin yanıtlarının değiştirilmesi iyi bir hedef olarak görülmektedir.

## Kaynaklar

- Alderson MR, Tough TW, Ziegler SF, Grabstein KH, 1991: Interleukin 7 induces cytokine secretion and tumoricidal activity by human peripheral blood monocytes. *J Exp Med*, 173(4), 923-930.
- Anand G, Vasanthakumar R, Mohan V, Babu S, Aravindhan V, 2014: Increased IL-12 and decreased IL-33 serum levels are associated with increased Th1 and suppressed Th2 cytokine profile in patients with diabetic nephropathy (CURES-134). *Int J Clin Exp Pathol*, 7(11), 8008-8015.
- Bailey SR, Habershon-Butcher JL, Ransom KJ, Elliott J, Menzies-Gow NJ, 2008: Hypertension and insulin resistance in a mixed-breed population of ponies predisposed to laminitis. *Am J Vet Res*, 69(1), 122-129.
- Bao P, Liu G, Wei Y, 2015: Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *Int J Clin Exp Med*, 8(8), 13491-13499.
- Bastien BC, Patil A, Satyaraj E, 2015: The impact of weight loss on circulating cytokines in Beagle dogs. *Vet Immunol Immunopathol*, 163(3-4), 174-182.
- Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ, 2007: The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*, 149(2), 217-225.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, Bruneck Study, 2003: Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(10), 1283-1289.
- Brindley DN, Wang CN, Mei J, Xu J, Hanna AN, 1999: Tumor necrosis factor-alpha and ceramides in insulin resistance. *Lipids*, 34, S85-88.
- Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B, 2000: Interleukin-8 production in human adipose tissue. Inhibitory effects of anti-diabetic compounds, the thiazolidinedione ciglitazone and the biguanide metformin. *Horm Metab Res*, 32(11-12), 537-541.
- Caltabilota TJ, Earl LR, Thompson DL Jr, Clavier SE, Mitcham PB, 2010: Hyperleptinemia in mares and geldings: assessment of insulin sensitivity from glucose responses to insulin injection. *J Anim Sci*, 88(9), 2940-2949.
- Cartier A, Lemieux I, Alm eras N, Tremblay A, Bergeron J, Despr es JP, 2008: Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(5), 1931-1938.
- Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD, Emeis JJ, Tong PC, Ko GT, Yudkin JS, 2002: The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome--an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(7), 994-1008.
- Chang JS, Bai CH, Huang ZC, Owaga E, Chao KC, Chang CC, Chiou HY, 2014: Interleukin 10 and clustering of metabolic syndrome components in pediatrics. *Eur J Clin Invest*, 44(4):384-394.
- Charri re G, Cousin B, Arnaud E, Andr e M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L, 2003: Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*, 278(11), 9850-9855.
- Chen G, Goeddel DV, 2002: TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*, 296(5573), 1634-1635.
- Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK, 2000: IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol*, 1(6), 510-514.
- Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, P enicaud L, 1999: A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J*, 13(2):305-312.
- De Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M, 2004: Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J Biol Chem*, 279(17), 17070-17078.
- Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S, 1993: Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol*, 150(2), 353-360.
- Dinarello CA, 2002: The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*, 20(5 Suppl 27), S1-13.
- Durp es MC, Morin C, Paquin-Veillet J, Beland R, Par e M, Guimond MO, Rekhter M, King GL, Gerald P, 2015: PKC-  activation inhibits IL-18-binding protein causing endothelial dysfunction and diabetic atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 106(2), 303-313.
- Edney AT, Smith PM, 1986: Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *Vet Rec*, 118(14), 391-396.
- Eposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, Giugliano D, 2003: Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(3), 1055-1058.
- Foss-Freitas MC, Foss NT, Donadi EA, Foss MC, 2006: *In vitro* TNF-alpha and IL-6 production by adherent peripheral blood mononuclear cells obtained from type 1 and type 2 diabetic patients evaluated according to the metabolic control. *Ann N Y Acad Sci*, 1079, 177-180.
- Frank N, Elliott SB, Brandt LE, Keisler DH, 2006: Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *J Am Vet Med Assoc*, 228(9), 1383-1390.
- German AJ, 2006: The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr*, 136 (7 Suppl), 1940S-1946S.

- German AJ, Hervera M, Hunter L, Holden SL, Morris PJ, Biourge V, Trayhurn P, 2009: Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domest Anim Endocrinol*, 37(4), 214-226.
- Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P, 2004: Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*, 110(12), 1564-1571.
- Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A, 2006: Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity*, 14(1), 41S-49S.
- Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB, 2003: Interleukin-18. *J Leukoc Biol*, 73(2), 213-224.
- Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D, 1992: Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice *in vivo* and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res*, 52(15), 4113-4116.
- Han JM, Wu D, Denroche HC, Yao Y, Verchere CB, Levings MK, 2015: IL-33 Reverses an Obesity-Induced Deficit in Visceral Adipose Tissue ST2+ T Regulatory Cells and Ameliorates Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance. *J Immunol*, 194(10), 4777-4783.
- Hasan A, Al-Ghimlas F, Warsame S, Al-Hubail A, Ahmad R, Bennakhi A, Al-Arouj M, Behbehani K, Dehbi M, Dermime S, 2014: IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC Immunol*, 15,19.
- Hauer AD, Uyttenhove C, de Vos P, Stroobant V, Renaud JC, van Berkel TJ, van Snick J, Kuiper J, 2005: Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis. *Circulation*, 112(7), 1054-1062.
- He J, Usui I, Ishizuka K, Kanatani Y, Hiratani K, Iwata M, Bukhari A, Haruta T, Sasaoka T, Kobayashi M, 2006: Interleukin-1 $\alpha$  inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 20(1), 114-124.
- Henney CS, 1989: Interleukin 7: effects on early events in lymphopoiesis. *Immunol Today*, 10(5), 170-173.
- Hong EG, Ko HJ, Cho YR, Kim HJ, Ma Z, Yu TY, Friedline RH, Kurt-Jones E, Finberg R, Fischer MA, Granger EL, Norbury CC, Hauschka SD, Philbrick WM, Lee CG, Elias JA, Kim JK, 2009: Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes*, 58(11), 2525-2535.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM, 1996: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271(5249), 665-668.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM, 1993: Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
- Hube F, Birgel M, Lee YM, Hauner H, 1999: Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*, 29(8), 672-678.
- Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U, 2009: Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and inflammation. *Diabetes*, 58(7), 1550-1557.
- Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, 2007: Interleukin-1 $\beta$ -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*, 148(1), 241-251.
- Johnson PJ, 2002: The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 18(2), 271-293.
- Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, Kim SM, Lee SY, Ahn SM, Kim YK, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, 2008: Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. *J Nutr Biochem*, 19(6), 371-375.
- Kamari Y, Shaish A, Vax E, Shemesh S, Kandel-Kfir M, Arbel Y, Olteanu S, Barshack I, Dotan S, Voronov E, Dinarello CA, Apte RN, Harats D, 2011: Lack of interleukin-1 $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. *J Hepatol*, 55(5), 1086-1094.
- Kamari Y, Werman-Venkert R, Shaish A, Werman A, Harari A, Gonen A, Voronov E, Grosskopf I, Sharabi Y, Grossman E, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN, Harats D, 2007: Differential role and tissue specificity of interleukin-1 $\alpha$  gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 195(1), 31-38.
- Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A, 1995: Tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*, 270(40), 23780-23784.
- Kim AY, Kim HS, Kang JH, Yang MP, 2015: Serum adipokine concentrations in dogs with diabetes mellitus: a pilot study. *J Vet Sci*, 16(3), 333-340.
- Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R, 2006: Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*, 30(9), 1347-1355.
- Lagathu C, Yvan-Charvet L, Bastard JP, Maachi M, Quignard-Boulangé A, Capeau J, Caron M, 2006: Long-term treatment with interleukin-1 $\beta$  induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia*, 49(9), 2162-2173.
- Lee M, Song SJ, Choi MS, Yu R, Park T, 2015a: IL-7 receptor deletion ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Diabetologia*, 58(10), 2361-2370.

- Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY, 1999: The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19(3), 734-42.
- Lee YH, Kim JH, Song GG, 2015b: Interleukin-18 promoter -607 C/A and -137 G/C polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes: A meta-analysis. *Hum Immunol*, 76(8), 537-545.
- Leon-Cabrera S, Arana-Lechuga Y, Esqueda-León E, Terán-Pérez G, Gonzalez-Chavez A, Escobedo G, Velázquez MJ, 2015: Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Mediators Inflamm*, 2015, 493409.
- Li R, Paul A, Ko KW, Sheldon M, Rich BE, Terashima T, Dieker C, Cormier S, Li L, Nour EA, Chan L, Oka K, 2012: Interleukin-7 induces recruitment of monocytes/macrophages to endothelium. *Eur Heart J*, 33(24), 3114-3123.
- Liu LS, Spelleken M, Röhrig K, Hauner H, Eckel J, 1998: Tumor necrosis factor-alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes*, 47(4), 515-522.
- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ, 2001: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104(4), 487-501.
- Lorenzo M, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, De Alvaro C, Nieto-Vazquez I, 2008: Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci*, 86(14 Suppl), E94-104.
- Lucas S, Taront S, Magnan C, Fauconnier L, Delacré M, Macia L, Delanoye A, Verwaerde C, Spriet C, Saule P, Goormachtigh G, Héliot L, Ktorza A, Movassat J, Polakowska R, Auriault C, Poulain-Godefroy O, Di Santo J, Froguel P, Wolowczuk I, 2012: Interleukin-7 regulates adipose tissue mass and insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice through lymphocyte-dependent and independent mechanisms. *PLoS One*, 7(6), e40351.
- Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Klausner JS, 2005: Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *Int J Appl Res Vet Med*, 3, 88-96.
- Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Klausner JS, 2006: Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *Int J Res Vet Med*, 4, 177-186.
- Mahmoud RA, el-Ezz SA, Hegazy AS, 2004: Increased serum levels of interleukin-18 in patients with diabetic nephropathy. *Ital J Biochem*, 53(2), 73-81.
- Martinez-Hervas S, Martínez-Barquero V, Nuñez SE, Lendínez V, Olivares L, Benito E, Real JT, Chaves FJ, Ascaso JF, 2015: Plasma IL-18 levels are related to insulin and are modulated by IL-18 gene polymorphisms. *Clin Invest Arterioscler*, 27(6), 265-271.
- Maury E, Ehala-Aleksejev K, Guiot Y, Detry R, Vandenhooft A, Bricard SM, 2007: Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(3), E656-665.
- McGillicuddy FC, Chiquoine EH, Hinkle CC, Kim RJ, Shah R, Roche HM, Smyth EM, Reilly MP, 2009: Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway. *J Biol Chem*, 284(46), 31936-31944.
- McInnes IB, Gracie JA, Leung BP, Wei XQ, Liew FY, 2000: Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today*, 21(7), 312-315.
- McLaren JE, Michael DR, Salter RC, Ashlin TG, Calder CJ, Miller AM, Liew FY, Ramji DP, 2010: IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol*, 185(2), 1222-1229.
- Mehlman E, Bright JM, Jeckel K, Porsche C, Veeramachaneni DN, Frye M, 2013: Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in obese dogs. *J Vet Intern Med*, 27(1), 62-68.
- Mehta DS, Wurster AL, Grusby MJ, 2004: Biology of IL-21 and the IL-21 receptor. *Immunol Rev*, 202, 84-95.
- Miller AM, 2011: Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond)*, 8(1), 22.
- Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, Anderson LA, Holmes WM, McKenzie AN, Xu D, Sattar N, McInnes IB, Liew FY, 2010: Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circ Res*, 107(5), 650-658.
- Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, Baker AH, McInnes IB, Liew FY, 2008: IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med*, 205(2), 339-346.
- Mirhafez SR, Pasdar A, Avan A, Esmaily H, Moezzi A, Mohebati M, Meshkat Z, Mehrad-Majd H, Eslami S, Rahimi HR, Ghazavi H, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, 2015: Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, 113(12), 1911-1119.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW, 1997: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12), 4196-4200.
- Moon YS, Kim DH, Song DK, 2004: Serum tumor necrosis factor-alpha levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*, 53(7), 863-867.
- Moreau M, Brocheriou I, Petit L, Ninio E, Chapman MJ, Rouis M, 1999: Interleukin-8 mediates downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cholesterol-loaded human macrophages: relevance to stability of atherosclerotic plaque. *Circulation*, 99(3), 420-426.
- Murphy AJ, Kraakman MJ, Kammoun HL, Dragoljevic D, Lee MK, Lawlor KE, Wentworth JM, Vasanthakumar A, Gerlic M, Whitehead LW, DiRago L, Cengia L, Lane RM, Metcalf D, Vince JE, Harrison LC, Kallies A, Kile BT, Croker BA, Febbraio MA, Masters SL, 2015: IL-18 Production from the NLRP1 Inflammasome Prevents Obesity and Metabolic Syndrome. *Cell Metab*, 23(1), 155-64.



- Nam H, Ferguson BS, Stephens JM, Morrison RF, 2013: Impact of obesity on IL-12 family gene expression in insulin responsive tissues. *Biochim Biophys Acta*, 1832(1), 11-19.
- Nikolajuk A, Karczewska-Kupczewska M, Straczkowski M, 2015: Relationship Between Serum IL-12 and p40 Subunit Concentrations and Lipid Parameters in Overweight and Obese Women. *Metab Syndr Relat Disord*, 13(8), 336-342.
- O'Neill S, Drobacz K, Satyaraj E, Hess R, 2012: Evaluation of cytokines and hormones in dogs before and after treatment of diabetic ketoacidosis and in uncomplicated diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol*, 148(3-4), 276-283.
- Opal SM, DePalo VA, 2000: Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.
- O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Winters BR, Diggs BS, Zhu X, Marks DL, 2012: Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN- $\gamma$  knockout mice. *Metabolism*, 61(8), 1152-1161.
- Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E, Chiesa C, 2006: Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol*, 154(5), 691-697.
- Pelletier M, Girard D, 2007: Biological functions of interleukin-21 and its role in inflammation. *Scientific World Journal*, 7, 1715-1735.
- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D, 1997: NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*, 40(11), 1286-1292.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM, 2001: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327-334.
- Raymond NC, Dysken M, Bettin K, Eckert ED, Crow SJ, Markus K, Pomeroy C, 2000: Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity. *Int J Eat Disord*, 28(3), 293-302.
- Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, Libby P, 2008: Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res*, 103(5), 467-476.
- Rotter V, Nagaev I, Smith U, 2003: Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*, 278(46), 45777-45784.
- Samad F, Ruf W, 2013: Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*, 122(20), 3415-3422.
- Schoenborn JR, Wilson CB, 2007: Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol*, 96, 41-101.
- Spolski R, Kashyap M, Robinson C, Yu Z, Leonard WJ, 2008: IL-21 signaling is critical for the development of type I diabetes in the NOD mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(37), 14028-14033.
- Stechova K, Bohmova K, Vrabelova Z, Sepa A, Stadlerova G, Zacharovova K, Faresjö M, 2007: High T-helper-1 cytokines but low T-helper-3 cytokines, inflammatory cytokines and chemokines in children with high risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 23(6), 462-471.
- Stephens JM, Lee J, Pilch PF, 1997: Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*, 272(2), 971-976.
- Stith RD, Luo J, 1994: Endocrine and carbohydrate responses to interleukin-6 *in vivo*. *Circ Shock*, 44(4):210-215.
- Straczkowski M, Dzienis-Straczewska S, Stêpień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I, 2002: Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(10), 4602-4606.
- Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Krukowska A, Gorska M, 2005: Plasma interleukin-10 concentration is positively related to insulin sensitivity in young healthy individuals. *Diabetes Care*, 28(8), 2036-2037.
- Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Otziomek E, Adamska A, Karolczuk-Zarachowicz M, Gorska M, 2007: Increased serum interleukin-18 concentration is associated with hypoadiponectinemia in obesity, independently of insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*, 31(2), 221-225.
- Suárez-Álvarez K, Solís-Lozano L, Leon-Cabrera S, González-Chávez A, Gómez-Hernández G, Quiñones-Álvarez MS, Serralde-Zúñiga AE, Hernández-Ruiz J, Ramírez-Velásquez J, Galindo-González FJ, Zavala-Castillo JC, De León-Nava MA, Robles-Díaz G, Escobedo G, 2013: Serum IL-12 is increased in Mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters. *Mediators Inflamm*, 2013, 967067.
- Suk K, Kim S, Kim YH, Kim KA, Chang I, Yagita H, Shong M, Lee MS, 2001: IFN-gamma/TNF-alpha synergism as the final effector in autoimmune diabetes: a key role for STAT1/IFN regulatory factor-1 pathway in pancreatic beta cell death. *J Immunol*, 166(7), 4481-4489.
- Sung KC, Rhee EJ, Ryu S, Kim BJ, Kim BS, Lee WY, Oh KW, Kim YB, Chung PW, Kim H, Byrne CD, Lee KB, Park SW, 2015: Increased Cardiovascular Mortality in Subjects With Metabolic Syndrome Is Largely Attributable to Diabetes and Hypertension in 159,971 Korean Adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(7), 2606-2612.
- Sutherland AP, Van Belle T, Wurster AL, Suto A, Michaud M, Zhang D, Grusby MJ, von Herrath M, 2009: Interleukin-21 is required for the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 58(5), 1144-1155.

- Temaru R, Urakaze M, Satou A, Yamazaki K, Nakamura N, Kobayashi M, 1997: High glucose enhances the gene expression of interleukin-8 in human endothelial cells, but not in smooth muscle cells: possible role of interleukin-8 in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia*, 40(5):610-613.
- Terkeltaub R, Boisvert WA, Curtiss LK, 1998: Chemokines and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 9(5), 397-405.
- Trinchieri G, 1995: Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*, 13, 251-276.
- Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP, 1997: Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12), 4167-4170.
- Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warriar RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL, 1996: Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*, 97(9), 2130-2138.
- Van de Velde H, Janssens GP, de Rooster H, Polis I, Peters I, Ducatelle R, Nguyen P, Buyse J, Rochus K, Xu J, Verbrugge A, Hesta M, 2013: The cat as a model for human obesity: insights into depot-specific inflammation associated with feline obesity. *Br J Nutr*, 110(7), 1326-1335.
- Van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG; Leiden 85 Plus Study, 2002: Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, 51(4), 1088-1092.
- Vick MM, Adams AA, Murphy BA, Sessions DR, Horohov DW, Cook RF, Shelton BJ, Fitzgerald BP, 2007: Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse. *J Anim Sci*, 85(5), 1144-1155.
- Wachlin G, Augstein P, Schröder D, Kuttler B, Klötting I, Heinke P, Schmidt S, 2003: IL-1beta, IFN-gamma and TNF-alpha increase vulnerability of pancreatic beta cells to autoimmune destruction. *J Autoimmun*, 20(4), 303-312.
- Wada T, Hoshino M, Kimura Y, Ojima M, Nakano T, Koya D, Tsuneki H, Sasaoka T, 2011: Both type I and II IFN induce insulin resistance by inducing different isoforms of SOCS expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 300(6), E1112-1123.
- Wegner M, Winiarska H, Bobkiewicz-Kozłowska T, Dworacka M, 2008: IL-12 serum levels in patients with type 2 diabetes treated with sulphonylureas. *Cytokine*, 42(3), 312-316.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr, 2003: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 112(12), 1796-1808.
- Wen Y, Gu J, Li SL, Reddy MA, Natarajan R, Nadler JL, 2006: Elevated glucose and diabetes promote interleukin-12 cytokine gene expression in mouse macrophages. *Endocrinology*, 147(5), 2518-2525.
- Winkler G, Dworak O, Salamon F, Salamon D, Speer G, Cseh K, 1998: Increased interleukin-12 plasma concentrations in both, insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia*, 41(4), 488.
- Wong N, Fam BC, Cempako GR, Steinberg GR, Walder K, Kay TW, Proietto J, Andrikopoulos S, 2011: Deficiency in interferon-gamma results in reduced body weight and better glucose tolerance in mice. *Endocrinology*, 152(10), 3690-3699.
- Wood IS, Wang B, Trayhurn P, 2009: IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 384(1), 105-109.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H, 2003: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 112(12), 1821-1830.
- Yamakawa T, Tanaka S, Yamakawa Y, Kiuchi Y, Isoda F, Kawamoto S, Okuda K, Sekihara H, 1995: Augmented production of tumor necrosis factor-alpha in obese mice. *Clin Immunol Immunopathol*, 75(1), 51-56.
- Yue TL, Mckenna PJ, Gu JL, Feuerstein GZ, 1993: Interleukin-8 is chemotactic for vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 240(1), 81-84.
- Zachurzok-Buczyńska A, Klimek K, Firek-Pedras M, Małacka-Tendera E, 2011: Are metabolic syndrome and its components in obese children influenced by the overweight status or the insulin resistance? *Endokrynol Pol*, 62(2), 102-108.
- Zeyda M, Wernly B, Demyanets S, Kaun C, Hämmerle M, Hantusch B, Schranz M, Neuhofer A, Itariu BK, Keck M, Prager G, Wojta J, Stulnig TM, 2013: Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int J Obes*, 37(5), 658-665.
- Zhang YF, Yang YS, Hong J, Gu WQ, Shen CF, Xu M, Du PF, Li XY, Ning G, 2006: Elevated serum levels of interleukin-18 are associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 29(3), 419-423.
- Zoran DL, 2010: Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Vet Clin North Am*, 40, 221-239.
- Zozulińska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B, 1999: Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia*, 42(1), 117-118.

\*Yazışma Adresi: Filiz KAZAK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

e-mail: filiz.kazak@omu.edu.tr