

## Romatoid Artritli Hastalarda Serum İnterleukin 1 $\alpha$ Düzeyleri ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki

Cihan TOP\*, Bekir Yılmaz CİNGÖZBAY\*\*, Özcan KESKİN\*, Altuğ TUNCEL\*, Mehmet Emin ÖNDE\*\*\*

\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi-İstanbul

\*\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kardiyoloji Servisi-İstanbul

\*\*\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Endokrinoloji Servisi-İstanbul

### ÖZET

Dolaşımdaki normal düzeylerde insüline hedef hücrenin cevabında bozulma olarak tanımlanan insülin direnci, sık rastlanan patolojik bir durumdur. Sitokinlerin insülin duyarlılığı üzerindeki potansiyel etkileri yoğun araştırmalara konu olmuştur. Bu çalışmanın amacı, romatoid artritli hastalarda insülin direnci gibi glukoz metabolizma anormallikleri ile serum interleukin 1 $\alpha$  düzeyleri arasındaki bağlantıyı araştırmaktır. Çalışmaya değişik derecelerde hastalık aktivitesine sahip romatoid artritli 36 hasta (22 kadın ve 14 erkek, ortalama yaş: 51.5  $\pm$  17.1 yıl (21-80 yaş arası), ortalama VKİ: 27.1 $\pm$ 5.0 kg/m<sup>2</sup>) ve yaş, cinsiyet, VKİ olarak benzer özelliklere sahip 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Açlık serum IL-1 $\alpha$  ve insülin düzeyleri ölçüldü. İnsülin duyarlılığı HOMA yöntemiyle hesaplandı. Romatoid artritli hastalarda kontrollere oranla açlık serum insülin düzeyleri, HOMA skorları ve serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri anlamlı derecede yüksekti (14.7 $\pm$ 6.7, 8.7 $\pm$ 1.9  $\mu$ IU/ml, p<0.001 ve 3.3 $\pm$ 1.5, 1.9 $\pm$ 0.5, p<0.001 ve 18.2 $\pm$ 13.3, 13.0 $\pm$ 2.4 pg/ml, p<0.01 sırasıyla). Tüm olgularda açlık insülin, HOMA-IR, IL-1 $\alpha$  düzeyleri arasında bağlantı mevcuttu. Çalışmamızda, romatoid artritli hastalarda IL-1 $\alpha$  regülasyonunun bozulduğunu, IL-1 $\alpha$  ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı derecede bağlantı bulunduğunu gözlemledik.

**Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit. İnsülin Direnci. İnterleukin 1 $\alpha$ .**

### The Serum Interleukin 1 $\alpha$ Levels in Patients With Rheumatoid Arthritis And Correlation With Insulin Resistance

#### SUMMARY

Insulin resistance is a common pathological state in which target cells fail to respond to ordinary levels of circulating insulin. The cytokines are the subject of intense research for potential effects on insulin sensitivity. The aim of our study was to evaluate the correlation of the changes in serum IL-1 $\alpha$  levels with glucose metabolism abnormality, such as insulin resistance, in patients with rheumatoid arthritis. In this study, 36 subjects (22 women and 14 men, aged 51.5  $\pm$  17.1 years, ranging between 21-80, BMI 27.1 $\pm$ 5.0 kg/m<sup>2</sup>) with varying degrees of disease activity and a control group of 20 healthy subjects matched by age, sex, and body mass index were evaluated. The fasting serum IL-1 $\alpha$  and insulin levels were measured. HOMA-estimated insulin sensitivity was calculated. The fasting insulin levels, HOMA scores and serum IL-1 $\alpha$  levels were significantly higher in all patients with rheumatoid arthritis than in control subjects (14.7 $\pm$ 6.7 vs. 8.7 $\pm$ 1.9  $\mu$ IU/ml, p<0.001 and 3.3 $\pm$ 1.5 vs. 1.9 $\pm$ 0.5, p<0.001 and 18.2 $\pm$ 13.3 vs. 13.0 $\pm$ 2.4 pg/ml, p<0.01 respectively). A correlation was found between the fasting insulin, HOMA-IR and IL-1 $\alpha$  in the whole group. In our study, we showed that patients with rheumatoid arthritis have an altered IL-1 $\alpha$  regulation, and there was a significant correlation between serum IL-1 $\alpha$  levels and insulin sensitivity in patients with rheumatoid arthritis.

**Key Words: Rheumatoid Arthritis. Insulin Resistance. Interleukin 1 $\alpha$ .**

Romatoid artrit, immün kaynaklı kronik inflamasyon ile karakterize değişken klinik seyir gösteren, oluşumunda genetik predispozisyonun önemli olduğuna inanılan bir hastalıktır. Hastalıkta temel etkilenen bölge eklemlerin

sinovyal hattı, bursa ve tendon kılıflarıdır. Sinovit neticesinde eklem kıkırdağında ve kıkırdağa komşu kemik dokusunda erozyon meydana getirerek sonuçta eklem hasarı oluşur. Hastalığın eklem dışı bulgularına sıkça rastlanır ve bazen çok ciddi seyir gösterebilir<sup>1,2</sup>. Romatoid sinovyumdaki endotelial hücreler tarafından pek çok adezyon molekülünün salgılanmasında artış olur. Her ne kadar bu patolojik tablo romatoid artrit için tipik ise de, pek çok kronik inflamatuvar artritlerde de görülebilir<sup>3</sup>. Romatoid sinovyumda aktive lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir takım maddelerin birikimi mevcuttur. Bu sitokin ve kemokinlerin lokal üretimi romatoid artritin pek çok klinik tablosunun oluşumuna neden olur. Bu efektör moleküller T lenfositlerden, aktive makrofajlardan ve sinovyumun diğer hücrelerinden (fibroblast ve

Geliş Tarihi: 04.04.2002

Kabul Tarihi: 30.01.2003

Bu çalışma, 12-15 Haziran 2002 tarihinde yapılan Avrupa Romatoloji Kongresinde (EULAR 2002) bildiri olarak sunulmuştur (AB0042 abstrakt no'su ile).

Yrd. Doç. Dr. Cihan TOP

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

İç Hastalıkları Servisi

81327 Üsküdar-İstanbul

Tel.: 0(216) 346 26 00 Dahili: 2240

Fax: 0(216) 348 78 80

E-mail: tpcihan@hotmail.com

endotelial hücreler) salgılanır. T lenfositlerden salgılananlar; IL-2 (interlökin-2), IFN  $\gamma$  (İnterferon  $\gamma$ ), IL-6, IL-10, GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni sitümüle edici faktör), TNF- $\alpha$  (tümör nekroze edici faktör alfa), ve TGF- $\beta$  (transfore edici büyüme faktör- $\beta$ ) dir. Aktive makrofolardan salgılananlar: IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF (makrofaj koloni sitümüle edici faktör), PDGF (trombositten köken alan büyüme faktörü), ILGF (insülin benzeri büyüme faktörü), TGF- $\beta$  dir. Fibroblast ve endotelial hücrelerden salgılananlar: IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF dir. Bu sitokin ve kemokinlerin etkilerine bağlı olarak sinovyal doku inflamasyonu, sinovyal sıvı inflamasyonu, sinovyal proliferasyon, kırıldak ve kemik hasarı gibi romatoid artrit sistemik bulguları oluşur<sup>4,5</sup>.

İnsülin direnci, dolaşımdaki normal seviyelerdeki insüline hedef hücre cevabının bozulması ile karakterize bir durumdur. İnsülin direnci, moleküler düzeyde bozulmuş insülin-reseptör sinyal yolağı sonucu oluşmaktadır<sup>6,7</sup>. Bu çalışmanın amacı, romatoid artritli hastalarda artan inflamatuvar aktiviteye bağlı olarak oluşabilecek insülin duyarlılık değişikliklerinin varlığını saptamak ve artan serum IL-1 $\alpha$  düzeyleriyle korelasyonunu araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya değişik derecelerde hastalık aktivitesine sahip romatoid artritli 36 hasta (22 kadın ve 14 erkek, ortalama yaş: 51.5  $\pm$  17.1 yıl (21-80 yaş arası), ortalama VKİ: 27.1  $\pm$  5.0 kg/m<sup>2</sup>) ve yaş, cinsiyet, VKİ olarak benzer özelliklere sahip 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. 12 saat açlığı takiben, tüm olgulara serum insülin düzeyi, HOMA ile saptanmış insülin duyarlılığı ve serum IL-1 $\alpha$  düzeyi ölçümünden oluşan tanimsal protokol uygulandı. Diyabetik hastalar, bozulmuş açlık glukozu mevcut hastalar, VKİ > 30kg/m<sup>2</sup> olan hastalar, romatoid artrit dışında kronik inflamatuvar hastalığı mevcut olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirisi insülin etkisini bozduğu bilinen ilaç (steroid, siklosporin vs.) kullanmıyordu. Hastaların hiçbirinde yakın zamanda geçirilmiş akut hastalık hikayesi ya da sistemik (kardiyovasküler, renal, hepatik, endokrin hastalık vs.) hastalığa ait klinik kanıt mevcut değildi. Çalışma grubu hastalarda, romatoid artrit tanısı Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin tanı kriterlerine göre kondu. Dört ve daha fazla kriterin mevcut olması durumu, romatoid artrit olarak kabul edildi<sup>8</sup>.

Hastaların serum glisemi, insülin, IL-1 $\alpha$  düzeyleri ölçümü için, 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alınan kan örnekleri, santrifüj işlemi sonrası serumu ayrılarak -70 derecede dondurularak saklandı. Serum glukoz düzeyleri, glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü. Serum insülin düzeyleri ticari Radioimmunoassay (RIA) (COAT-A-COUNT, Los Angeles, USA) kiti kullanılarak ölçüldü. Serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri ticari ELISA (Enzyme Immunoassay kit, Immunotech, France) kiti ile ölçüldü.

HOMA-IR skoru, Mattheus tarafından tanımlanmış şu formül ile hesaplandı<sup>9</sup>: HOMA-IR=(açlık serum insülini ( $\mu$ IU/ml) $\times$ serum glukoza (mmol/dl))/22,5. Bu metod ile yüksek HOMA-IR skoru, düşük insülin duyarlılığı

göstermektedir. Bu yöntem, insülin duyarlılığını saptamada referans metod olan glukoz klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özelliktedir. Sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon gösterir<sup>10</sup>.

**İstatistik analiz:** İstatistik analizi için, SPSS (Statistically package for social sciences) bilgisayar programının 10.0 versiyonu kullanılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen veriler arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının tespiti için, Mann-Whitney U test kullanılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm veriler  $\pm$  SD olarak verilmiştir. Serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri ile insülin, HOMA-IR skoru arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

## Bulgular ve Sonuçlar

Çalışma grubu hastalarda, serum IL-1 $\alpha$  düzeylerinin ortalaması 18,2 $\pm$ 13,3 pg/ml, serum insülin düzeylerinin ortalaması 14,7 $\pm$ 6,7  $\mu$ IU/ml, HOMA-IR skoru ortalaması 3,3 $\pm$ 1,5 olarak saptandı. Kontrol grubu hastalarda, serum IL-1 $\alpha$  düzeylerinin ortalaması 13,0 $\pm$ 2,4 pg/ml, serum insülin düzeylerinin ortalaması 8,7 $\pm$ 1,9  $\mu$ IU/ml, HOMA-IR skoru ortalaması 1,9 $\pm$ 0,5 olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında, serum IL- $\alpha$  düzeyleri (p<0,01), serum insülin düzeyleri (p<0,001), HOMA-IR (p<0,001) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bağlantı analizi; HOMA-IR ile insülin düzeyleri arasında (r=0,98, P<0,001), IL-1 $\alpha$  arasında (r=0,41, p<0,01) anlamlı düzeyde korelasyon olduğu gözlemlendi. IL-1 $\alpha$  ile insülin düzeyleri arasında (r=0,39, p<0,01) anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttu.

**Tablo I-** Çalışma ve Kontrol grubu verilerinin istatistiksel karşılaştırılması

| Özellikler<br>n              | Romatoid Artrit<br>36 | Kontrol<br>20   | p değeri |
|------------------------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Yaş (yıl)                    | 51,5 $\pm$ 17,1       | 46,6 $\pm$ 13,9 | AD       |
| Cinsiyet (%kadın)            | 61,1                  | 60              | -----    |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )     | 27,1 $\pm$ 5,0        | 25,8 $\pm$ 3,7  | A.D      |
| Glisemi (mmol/l)             | 5,1 $\pm$ 0,5         | 5,0 $\pm$ 0,4   | A.D      |
| Açlık insülin ( $\mu$ IU/ml) | 14,7 $\pm$ 6,7        | 8,7 $\pm$ 1,9   | p<0.001  |
| IL-1 $\alpha$ (pg/ml)        | 18,2 $\pm$ 13,3       | 13,0 $\pm$ 2,4  | p<0.01   |
| HOMA-IR                      | 3,3 $\pm$ 1,5         | 1,9 $\pm$ 0,5   | p<0.001  |

Mann-Whitney U test; p>0.05: AD (anlamlı değil)

## Tartışma

İlk olarak 1939 yılında Himsworth ve Carr adlı araştırmacılar tarafından, diyabetik obez hastalarda gözlenen eksojen insüline zayıf glukoz cevabı ile karakterize olayı tanımlamak için insülin insensitivitesi (duyarsızlığı) terimi kullanılmıştır. Bu tanım insülin direnci ile sinonim kabul edilmektedir. İnsülinin 1960'ta ilk olarak radioimmunoassay yöntemi ile dolaşımdaki düzeyinin

## Romatooid Artritli Hastalarda Serum

saptanabilir hale gelmesi ile tip 2 diabetes mellituslu hastalarda rölatif insülin düzeylerinin artabileceği gösterilmiştir. İnsülin direnci tip 2 diabetes mellitusun en önemli nedenlerindedir. Tip 2 diabetes mellitus hem insülin sekresyonunda hem de insülin etkisinde (insülin direnci) bozulma sonucunda ortaya çıkan bir klinik durumdur<sup>11</sup>. Yapılan pek çok çalışma, insülin direncinin prediyabetik durumu yansıtmayı yanında, pek çok hastalığın patogenezinde de rol alabildiğini ve bu grup hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yönünden anlamli derecede risk artışına yol açtığını göstermektedir<sup>11-14</sup>.

Yakın zamanda yapılmış pek çok çalışmada, insülin direnci gelişiminde inflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır<sup>15-19</sup>. Joshua ve ark.'ları, 65 yaş üstü yaşlı popülasyonda tip 2 diyabet oluşumunda kronik inflamasyonun rolünü saptamaya yönelik çalışmalarında, özellikle inflamasyon göstergelerinden CRP düzeyleri ile diyabet oluşumu arasında bağlantı olduğu sonucuna varmışlardır<sup>20</sup>. Festa ve ark.'ları, kronik subklinik inflamasyonun bir göstergesi olan serum akut faz proteinleri düzeylerinde yükselmenin insülin rezistans sendromu ile birlikte olduğunu, kronik inflamasyonun tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir risk oluşturduğunu rapor etmişlerdir<sup>21</sup>.

Pek çok klinik çalışma, IL-1'in glukoza bağlı insülin salınımını baskıladığını ve pankreas beta hücrelerinde hasara neden olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle IL-1'in, beta hücrelerinde intraselüler nitrik oksit radikalleri oluşumuna neden olarak bu hasarı başlattığı rapor edilmektedir. IL-1'in pankreas beta hücreleri için sitotoksik etki gösterdiği bugün için yaygın kabul görmüştür<sup>22-26</sup>. Ma ve ark.'ları, rat pankreas adacık hücre kültürlerinde IL-1'in etkisi ile ilgili deneysel çalışmalarında, IL-1'in nitrik oksit sentetaz düzeylerinde artışa neden olarak nitrik oksit yapımını artırdığını saptamışlardır. Bu durumun hem glukoza bağımlı insülin sekresyonu hem de adacık hücre glukoz oksidasyonunda reversible oksidasyona neden olduğunu, bu etkilerin nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan monomethylarginine ile önlendiğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, ayrıca IL-1'in adacık glikokinaz düzeylerinde de azalmaya yol açarak tip 2 diyabetin oluşumuna önemli katkı sağladığını rapor etmişlerdir<sup>27,28</sup>. Ohsumi ve ark.'ları, insülin duyarlılığını arttırıcı bir ajan olan troglitazon'un antidiyabetik etkilerini oluşturmasında, IL-1 üzerine olan inhibitör etkisinin de rolü olduğunu rapor etmişlerdir<sup>29</sup>. Ji ve ark.'ları ise, deneysel çalışmalarında sinovisitlerde de peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR-gama) gama'nın eksprese edildiğini rapor etmişlerdir. PPAR-gama üzerinden etki gösteren troglitazon'un bu reseptörleri aktive ederek, aynı zamanda romatooid sinovisitlerdeki inflamatuvar sitokin ekspresyonunu baskıladığı, bu şekilde anti-inflamatuvar etkinlik gösterdiği sonucuna varmışlardır<sup>30</sup>.

Çalışmamız, romatooid artritli hastalarda insülin direnci gelişimi için serum IL-1 $\alpha$  düzeylerinin önemini değerlendiren bir çalışma niteliğindedir. Çalışma verilerimiz, serum insülin düzeyleri, HOMA-IR skoru ve serum IL-1 $\alpha$  düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösterdi. Bu tür bir ilişki insülin direnci gelişiminde IL-1 $\alpha$ 'nın patogenetik rolünü destekleyebilir. Literatürde

mevcut pek çok çalışma, IL-1'in pankreas beta hücreleri üzerine olumsuz etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak literatürde romatooid artritli hastalarda insülin direnci gelişimi ile IL-1 arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu çalışma bu konuda öncül nitelik taşımaktadır. Bu konunun araştırıldığı çok merkezli, daha çok hastayı kapsayan, aynı zamanda romatooid artrit tedavisine yeni girmiş anti-sitokin tedavi yaklaşımlarının insülin duyarlılığı üzerine etkilerini de araştıran ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Romatooid artritli hastalarda oluşabilen insülin direncinin, romatizmal hastalığı komplike ederek prediyabetik durum ve aterosklerotik hastalık risk artışına yol açabileceğini düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Gordon DA, Hastings DE: Rheumatology, second edition. in Klippel JH, Dieppe PA(eds): Rheumatoid arthritis, clinical features of early, progressive and late disease. London, 1998, 5:3.1-3.4s.
2. Matteson EJ, Cohen MD, Conn DL: Rheumatology, second edition. in Klippel JH, Dieppe PA(eds): Rheumatoid arthritis, clinical features and systemic involvement. London, 1998, 5:4.1-4.8s.
3. Gaston H: Rheumatology, second edition. in Klippel JH, Dieppe PA(eds): Rheumatoid arthritis, cellular immunity in RA. London, 1998, 5:10.1-10.6s.
4. Bresnihan B: Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 717-9.
5. Wooley P: Rheumatology, second edition. in Klippel JH, Dieppe PA(eds): Rheumatoid arthritis, animal model of arthritis. London, 1998, 5:8.1-8.6s.
6. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR: Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 1999; 103: 931-43.
7. Roach P, Zick Y, Formisane P, Accili D, Taylor SI, Gorden P: A novel human IR gene mutation uniquely inhibits insulin binding without impairing posttranslational processing. Diabetes 43: 1096-1102, 1994.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 31: 315-24.
9. Matthews DR, Hosker JP, Turner RC: Homeostasis Model Assesment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412-9.
10. Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Diabetes Care 1999, 22: 1462-70.
11. Genuth S, Brownlee MA, Kuller LH, Samols E, Saudek CD, Sherwin R: Consensus development conference on insulin resistance. Diabetes Care 1998; 21(2): 310.
12. Festa A, D'Agostino R, Hales CN, Mykanen L, Haffner SM: Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subject. Diabetes Care 2000; 23: 624-8.
13. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, Mykanen L, Karter AJ, Hamman R, Saad MF: Insulin sensitivity and acute insulin response in Africans- Americans, Non-Hispanic Whites, and Hispanics with NIDDM: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 1997; 46: 63-9.
14. Svenson H: Insulin and atheroma 20 yrs perspective. Diabetes Care 1990; 13(6): 631-54.
15. Tanaka T, Itoh H, Doi K, Fukunaga Y, Hosoda K, Shintani M, Yamashita J, Chun TH, Inoue M, Masatsugu K, Sawada N, Saito T, Inoue G, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nakao K: Down

- regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones. *Diabetologia* 1999; 42(6):702-10.
16. Amrani A, Jafarian-Tehrani M, Mormede P, Durant S, Pleau JM, Haour F, Dardenne M, Homo-Delarche F: Interleukin-1 effect on glycemia in the non-obese diabetic mouse at the pre-diabetic stage. *J Endocrinol* 1996; 148(1): 139-48.
  17. Ling PR, Istfan NW, Colon E, Bistrian BR: Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist in cytokine- and endotoxin-treated rats. *Am J Physiol* 1995; 268(2): E255-61.
  18. Ling PR, Bistrian BR, Mendez B, Istfan NW: Effects of systemic infusions of endotoxin, tumor necrosis factor, and interleukin-1 on glucose metabolism in the rat: relationship to endogenous glucose production and peripheral tissue glucose uptake. *Metabolism* 1994; 43(3): 279-84.
  19. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 455-61.
  20. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP: The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50: 2384-9.
  21. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 1131-7.
  22. Thomas HE, Darwiche R, Corbett JA, Kay TWH: Interleukin-1 plus  $-\gamma$ -interferon-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction is mediated by  $\beta$ -cell nitric oxide production. *Diabetes* 2002; 51: 311-6.
  23. Andersen HU, Jorgensen KH, Egeberg J, Mandrup-Poulsen T, Nerup J: Nicotinamide prevents interleukin-1 effects on accumulated insulin release and nitric oxide production in rat islets of Langerhans. *Diabetes* 1994; 43: 770-7.
  24. McDaniel ML, Hughes JH, Wolf BA, Easom RA, Turk JW: Descriptive and mechanistic considerations of interleukin 1 and insulin secretion. *Diabetes* 1988; 37: 1311-5.
  25. Comens PG, Wolf BA, Unanue ER, Lacy PE, McDaniel ML: Interleukin 1 is potent modulator of insulin secretion from isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes* 1987; 36: 963-70.
  26. Zawulich WS, Diaz VA: Interleukin 1 inhibits insulin secretion from isolated perfused rat islets. *Diabetes* 1986; 35(10): 1119-23.
  27. Ma Z, Landt M, Bohrer A, Ramanadham S, Kipnis D M, Turk J: Interleukin-1 reduces the glycolytic utilization of glucose by pancreatic islets and reduces glucokinase mRNA content and protein synthesis by a nitric oxide-dependent mechanism. *J Biol Chem* 1997; 272 (28): 17827-35.
  28. Ma Z, Ramanadham S, Corbett JA, Bohrer A, Gross RW, McDaniel ML, Turk J: Interleukin-1 enhances pancreatic islet arachidonic acid 12-lipoxygenase product generation by increasing substrate availability through a nitric oxide-dependent mechanism. *J Biol Chem* 1996; 271 (2): 1029-42.
  29. Ohsumi J, Sakakibara S, Yamaguchi J, Miyadai K, Yoshioka S, Fujiwara T, Horikoshi H, Serizawa N: Troglitazone prevents the inhibitory effects of inflammatory cytokines on insulin-induced adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Endocrinology* 1994; 135(5): 2279-82.
  30. Ji JD, Cheon H, Jun JB, Choi SJ, Kim YR, Lee YH, Kim TH, Chae IJ, Song GG, Yoo DH, Kim SY, Sohn J: Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) on the expression of inflammatory cytokines and apoptosis induction in rheumatoid synovial fibroblasts and monocytes. *J Autoimmun* 2001; 17(3): 215-21.