

DIYABETİK SIÇANLARDA IL-6 VE TNF- α SEVİYELERİ: KUERSETİNİN ETKİSİ

LEVELS OF IL-6 AND TNF- α IN DIABETIC RATS: EFFECT OF QUERCETIN

SAYI

2

CILT

1

Enver Ahmet Demir¹, Mehmet Öz², Muhammed İkbal Alp³,
Hasan Serdar Gergerlioğlu³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Hatay

²Mevlana Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Böl., Konya

³Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Konya

Demir EA, Oz M, Alp MI, Gergerlioglu H. Levels of IL-6 and TNF- α in diabetic rats: effect of quercetin. ISJMS 2015;1(2):27-31. ABSTRACT

Flavonoids are widely used phenolic compounds in traditional medicine due to their health-beneficial features. Quercetin is a remarkable member of flavonols, which is a sub-family of flavonoids, with its broad biological activity. Using flavonoids as adjuvant agents in the treatment of diabetes mellitus is frequently being debated. Inflammation, which is mentioned in the pathophysiology of diabetes, may be seen as a target for the adjuvant therapy. Thereby, in the present study, we aimed to investigate the effects of quercetin on the plasma inflammatory cytokines, namely interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in diabetic rats. Total six groups were assigned as controls and treatments (50 mg/kg and 100 mg/kg quercetin) in diabetic and non-diabetic main groups. We found that diabetes resulted in a significant increase of plasma IL-6 and TNF- α levels (respectively $p=0,01$ and $p=0,01$). Both doses of quercetin reduced plasma IL-6 and TNF- α to the levels that in non-diabetic animals (respectively $p=0,01$ and $p=0,01$). In terms of inflammatory cytokine levels, there was no significance between non-diabetic quercetin injected and control animals ($p=0,99$). Therefore, we assumed that quercetin acts as an immunomodulator rather than an immunosuppressant in diabetic rats.

Key Words: Quercetin, diabetes mellitus, inflammation, interleukin-6, tumor necrosis factor- α

ÖZET

Flavonoidler sağlık açısından faydalarına istinaden geleneksel tıpta yaygın kullanılan fenolik bileşiklerdir. Flavonoidlerin alt ailesi olan flavonoller içerisinde kuersetin, yüksek biyolojik aktivitesi ile dikkat çekmektedir. Flavonoidlerin diyabetes mellitus tedavisinde destekleyici ajanlar olarak kullanılması sıkça tartışılmaktadır. Diyabet fizyopatogenezinde söz edilen inflamasyon, destekleyici tedavi açısından bir hedef olarak görülebilir. Buradan hareketle mevcut çalışmamızda diyabetik sıçanlarda kuersetinin plazma inflamatuvar sitokinlerinden olan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) seviyelerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Diyabetik ve non-diyabetik iki ana grup içerisinde kontrol ve tedavi (50 mg/kg ve 100 mg/kg kuersetin) olmak üzere toplam altı alt grup oluşturulmuştur. Diyabetik hayvanlarda plazma IL-6 ve TNF- α seviyelerinde önemli düzeyde artış izlenmiştir (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,01$). Her iki kuersetin dozu diyabetik hayvanlarda yükselen plazma IL-6 ve TNF- α seviyelerinin non-diyabetik hayvanlar düzeyine düşürülmesini sağlamıştır (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,01$). İnflamatuvar sitokin seviyeleri açısından diyabetik olmayan sıçanlarda kuersetin enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan hayvanlar arasında farka rastlanmamıştır ($p=0,99$). Bu bulgular kuersetinin diyabetik sıçanlarda immünosupresandan ziyade immünomodülatör olarak davrandığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kuersetin, diyabetes mellitus, inflamasyon, interlökin-6, tümör nekroz faktör- α

1. Giriş

İnsülin, basitçe kan glukoz seviyelerinin kontrolünde sahip olduğu görevle tanınan ve homeostaz açısından kritik öneme sahip bir hormondur. Bu hormonun yetmezliği ve/veya reseptörlerinin duyarsızlığı neticesinde ortaya çıkan diyabetes mellitus (DM) dünya genelinde 352 milyondan fazla insanı etkilemektedir (1).

Tip 1 DM, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerle birlikte makrofajların da dahil olduğu otoimmün kronik insülit neticesinde gelişirken (2) tip 2 DM, insülin direnciyle başlayan ve inflamatuvar olayların dahil olduğu bir dizi sürecin sonunda beta hücre hasarının eşlik ettiği karmaşık bir tablonun eseridir (3).

Diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde kronik hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon, kronik inflamasyon gibi sistemik bozukluklar rol oynar (4).

Diyabetle birlikte ortaya çıkan hiperglisemi sistemik inflamasyonu tetikler ve bu süreçte proinflamatuvar sitokinler olan interlekin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α 'nın (TNF- α) kilit rolü vardır. IL-6 aracılı reaksiyonlar inflamatuvar yanıtın kronikleşmesinde görev aldığı gibi monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) sekresyonunu stimüle ederek mononükleer hücre infiltrasyonuna yol açar (5).

İlaveten, IL-6'nın hepatositlerde (6) ve adipoz dokuda (7) insülin direnci açısından provokatör etkisi ortaya konulmuştur. TNF- α , IL-6 seviyelerini artırıyor olmasıyla öneme sahiptir. Ayrıca, IL-6'ya benzer şekilde miyosit ve adipositlerde insülin direncinde rol oynar (8).

Flavonoidler, iki benzer halkasına sahip onbeş karbonlu bir iskeletten oluşan bir grup fenolik bileşiktir ve bitkilerde bolca bulunurlar (9).

Kuersetin, flavonoidlerin bir alt ailesi olan flavonol grubunun üyesidir (10) ve antioksidan, antiastimatik, antikarsinojenik, kardiyoprotektif, gastroprotektif, antihipertansif ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (11).

Bu çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulan hayvanlarda 50 ve 100 mg/kg kuersetin uygulamalarının proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-6 ve TNF- α seviyelerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Kimyasallar

Streptozotosin (safılık $\geq 98\%$), sodyum karboksimetil sellüloz ve kuersetin (safılık $\geq 95\%$) Sigma-Aldrich (St.Louis, MO, A.B.D.) isimli firmadan temin edilmiştir. Sodyum karboksimetil sellüloz her gün, kuersetin uygulaması öncesinde taze olarak hazırlanmıştır.

Hayvanlar

Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (KONÜDAM) alınan 45 adet Wistar cinsi albino, erişkin (16 – 18 haftalık) erkek sıçan ($431,0 \pm 59,3$ g.) polikarbonat kafeslerde, 12 saat aydınlık – karanlık döngüsüyle, 22 ± 2 °C ortam sıcaklığında ve %50 nem ile klimatize

edilen ortamda tutulmuşlardır. Standart sıçan yemi ve musluk suyu kısıtlamasız olarak sunulmuştur. Tüm deneysel uygulamalar için Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (#2013-127). Rastgele şekilde non-diyabetik (n=21) ve diyabetik (n=24) ana gruplara ayrılan hayvanlar on iki saat boyunca aç bırakıldıktan sonra non-diyabetik ana gruptaki hayvanlara tek doz 0,1 M (pH: 4,5), i.p. sitrat tamponu ve diyabetik ana gruptaki hayvanlara ise sitrat tamponu içerisinde çözünmüş tek doz 60 mg/kg, i.p. streptozotosin (STZ) uygulanmıştır. STZ uygulamasından 4 – 8 saat sonra ortaya çıkması muhtemel hipoglisemiye bağlı ölüm ve konvülsiyon gibi komplikasyonların önüne geçmek amacıyla her iki gruptaki hayvanların 24 saat süreyle %10 sükröz solüsyonuna serbest erişimleri sağlanmıştır. 72 saat sonra kuyruk kanından glukometre (Accu-check Go, Roche Diagnostics, Almanya) ile glukoz tayini yapılmış ve kan glukoz düzeyi ≥ 250 mg/dL olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edilmişlerdir (12). Hayvanların kan glukoz seviyeleri diyabetin doğrulandığı gün ile birlikte diyabetin 14. ve 21. günlerinde ölçülmüştür. Diyabet doğrulamasından sonra diyabetik ve non-diyabetik hayvanlar 21 gün boyunca intraperitoneal yoldan taşıyıcı (%0,5 karboksimetil sellüloz) ya da kuersetin (50 veya 100 mg/kg) uygulanan altı gruba ayrılmıştır: Con (non-diyabetik kontrol, n= 7), Q50 (non-diyabetik 50 mg/kg kuersetin, n= 7), Q100 (non-diyabetik 100 mg/kg kuersetin, n= 7), DCon (diyabetik kontrol, n= 8), DQ50 (diyabetik 50 mg/kg kuersetin, n= 8) ve DQ100 (diyabetik 100 mg/kg kuersetin, n= 8). Deneyin son gününde, sakrifikasyondan 5 ve 1 saat önce hayvanlara dahil oldukları gruba göre taşıyıcı veya kuersetin uygulanmıştır. Deney süresince enjeksiyonların tamamı günün aynı saatlerinde (08:00 – 11:00) gerçekleştirilmiştir. Diyabet indüksiyonu sonrası farklı günlerde DCon ve DQ100 gruplarından ikişer hayvan ölmüştür (sırasıyla n=6 ve n=6).

Biyokimyasal Analizler

Son enjeksiyondan sonra ketamin + ksilazin (sırasıyla, 90 mg/kg ve 10 mg/kg, i.p.) anestezisi altında 21 G uçlu enjektör ksifoid kartilajın solundan penetre edilerek kardiyak kan alınmış ve eksanguinasyonu takiben derin anestezisi altındaki hayvanlar servikal dislokasyon marifetiyle sakrifiye edilmişlerdir. Elde edilen kan buz üstünde K2-EDTA içeren tüplere alınmış ve 3500 r.p.m. hızla, 4 °C'de 15 dakika santrifüjasyondan sonra plazma ayrılarak biyokimyasal analizi yapılmaya kadar derin dondurucuda (-70 °C) saklanmıştır. IL-6 ve TNF- α analizleri ticari ELISA kitleleri (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA, A.B.D.) kullanılarak, üreticinin talimatlarına uygun şekilde yürütülmüştür.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler GraphPad Prism v.6.01 (San Diego, CA, A.B.D.) programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonrası post hoc Tukey's test kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

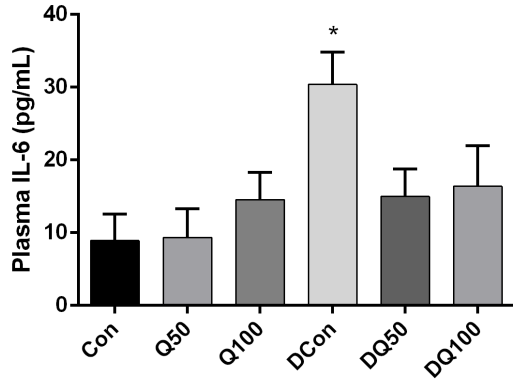
3. Bulgular

Plazma İnterlökin-6

Non-diyabetik ana grupta 50 mg/kg veya 100 mg/kg kuersetin uygulamaları plazma IL-6 seviyelerinde anlamlı farka neden olmamıştır (sırasıyla, $p=0,99$ ve $p=0,31$). Diyabet, plazma IL-6 seviyelerinde önemli düzeyde artışa yol açmıştır ($p=0,01$). Hem 50 mg/kg hem de 100 mg/kg kuersetin uygulamaları diyabetik hayvanlarda plazma IL-6 seviyelerinin non-diyabetik hayvanlar düzeyine düşürülmesini sağlamıştır (sırasıyla, $p=0,01$ ve $p=0,01$).

Diyabetik ana grupta iki farklı doz kuersetin uygulamasının plazma IL-6 seviyeleri üzerine etkisi açısından farka rastlanmamıştır ($p=0,99$). Tablo 1'de deney gruplarının plazma IL-6 seviyeleri açısından çapraz karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 1: Plazma IL-6 seviyeleri



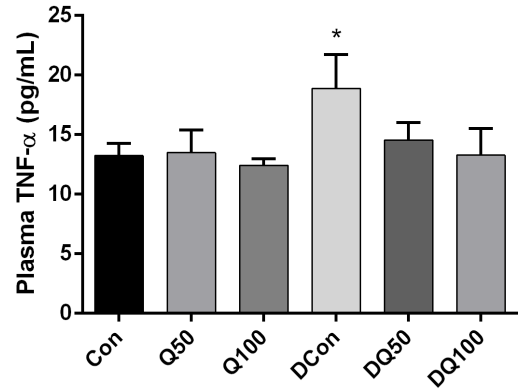
Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İncelenen parametre için yıldız (*) ile gösterilen grup istatistikî açıdan diğer gruplardan farklıdır. Tukey's test, $p<0,05$

Plazma Tümör Nekroz Faktör- α

50 mg/kg veya 100 mg/kg kuersetin uygulamaları non-diyabetik hayvanlarda plazma TNF- α seviyelerinde fark oluşturmamıştır (sırasıyla, $p=0,99$ ve $p=0,97$). Plazma TNF- α seviyelerinin diyabetle birlikte önemli düzeyde artış sergilediği görülmüştür ($p=0,01$).

Diyabetik hayvanlarda 50 mg/kg veya 100 mg/kg kuersetin uygulamasının plazma TNF- α seviyelerini non-diyabetik hayvanlar düzeyine düşürdüğü görülmüştür (sırasıyla, $p=0,01$ ve $p=0,01$). Diyabetik hayvanlarda kuersetinin iki farklı dozunun plazma TNF- α seviyeleri üzerine etkisi açısından farka rastlanmamıştır ($p=0,86$). Tablo 2'de deney gruplarının plazma IL-6 seviyeleri açısından çapraz karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 2: Plazma TNF- α seviyeleri



Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İncelenen parametre için yıldız (*) ile gösterilen grup istatistikî açıdan diğer gruplardan farklıdır. Tukey's test, $p<0,05$.

4. Tartışma

Diyabet gelişiminde çok sayıda muhtemel faktörün etkisi söz konusu olduğu için predispozan patolojilerin fizyolojik sistemleri hangi düzeyde etkilediklerinin tahmin edilmesi güçtür. Buna karşın diyabete giden yolda hücre hasara neden olan olaylar pankreatik inflamasyonda kesilmektedir (13) ve diyabetin iki majör tipi fizyopatogenez açısından farklılık arz etmekle birlikte inflamasyon her iki tip diyabette gözlenen ortak patolojilerden biridir (14). Bununla birlikte diyabetin farklı tiplerinde gözlenen inflamatuvar durumun gelişimine zemin hazırlayan sebepler aynı değildir.

Tip 1 diyabetes mellitus otoimmün bir hastalık olması sebebiyle inflamatuvar süreçle sıkı ilişkilidir. Tip 1 diyabetin karakteristik özelliği olan insülin gelişiminde antijen sunan hücreler olan dendritik hücreler merkezi bir role sahiptir (15, 16). Bu hücreler pankreas adacık hücre antijenlerini majör histokompatibilite kompleksi sınıf II (MHC-II) aracılığıyla CD4+ T hücrelere sunarak hastalığın immünolojik temelini meydana getirirler (16). İnflamatuvar sürecin ortaya çıkması için CD4+ ve CD8+ T hücreler arasında etkileşim gereklidir (17); ancak adacık hücre hasarı CD4+ T hücrelerden ziyade CD8+ T hücrelerin eseridir (18) ve bu noktada MHC-I aracılı sitotoksik CD8+ T hücre otoreaktivitesi söz konusudur (19). Pankreas adacık hücrelerinin haraplanması inflamasyon neticesinde indüklenen apoptozise bağlıdır ve bu neden

le tip 1 diyabetik bireylerde diğer pro-inflamatuar sitokinlerle birlikte IL-6 seviyelerinin ne şekilde değiştiği merak konusu olmuştur. Buradan hareketle bahsedilen hasta popülasyonunda, hastalığın erken döneminde IL-6 seviyelerinin yüksek görülmesi bu sitokinin adacık hücre hasarında muhtemel rolünün sorgulanmasına yol açmıştır (20, 21). Her ne kadar bir çalışmada IL-6'nın pankreas adacık hücrelerini inflamasyon aracılı ölümden koruduğu bildirilmişse de (22) bu sitokinin tek başına tip 1 diyabeti indüklememekle birlikte hastalığın ortaya çıkışını hızlandırdığı (23) ve diyabetik komplikasyonlarla korelasyon sergilediği gösterilmiştir (24). Ayrıca hastalığın gelişmesine ve progresyonuna katılan Th17 hücrelerin IL-6 tarafından stimüle ediliyor olması da bir başka önemli husustur. Tip 1 diyabette TNF- α , dendritik hücrelerin (25) ve makrofajların (26) aktivasyonuna sebep olarak hastalığın fizyopatogenezine katkıda bulunur. Tip 2 diyabetes mellitus açısından önemli bir risk faktörü teşkil eden (27) ve diyabet tablosu yerleşmiş olan bireylerde glukoz kontrolüne dayanan tedavi yanıtının belirleyici unsurlarından biri olan (27, 28) obezite; yani artmış subkutan yağ doku miktarı, diyabetojenik bir adipokin olan leptin salınımında ve serbest yağ asitlerinin miktarında artışa görülmektedir (29). Adipoz doku miktarıyla orantılı olarak salgılanan leptin IL-6 ve TNF- α üretimini uyarırken serbest yağ asitleri inhibitör kappa-B (I κ B) inhibisyonu yoluyla inflamasyonun kilit elemanlarından olan nükleer faktör kappa-B'nin (NF κ B) aktivasyonuna ve böylece IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin üretimlerinin artmasına yol açar (29). İnflamasyon insülin direnci kadar diyabetik komplikasyonların gelişiminde de role sahiptir (30). Mevcut çalışmamızda 50 ve 100 mg/kg kuersetinin doz bağımlı olmayan şekilde diyabete bağlı gelişen plazma IL-6 ve TNF- α seviyelerindeki artışı engellediği, diyabetik olmayan hayvanlarda ise bazal plazma IL-6 ve TNF- α seviyeleri üzerine etkisinin bulunmadığı ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar obez Zucker sıçanlardan (31) ve insan adiposit kültüründen (32) elde edilen bulguları destekler niteliktedir. Bununla birlikte çeşitli insan çalışmalarında plaseboya kıyasla kuersetinin IL-6 seviyelerini düşürürken (33) TNF- α seviyeleri üzerine etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir (33, 34). Hayvan ve insan çalışmaları arasındaki uyumsuzluk kuersetinin bu iki tür arasındaki fizyolojik farklılıklar nedeniyle biyoyararlanımındaki farklılara dayanıyor olabilir. Aynı zamanda aglikon kuersetinin absorpsiyonunun düşük olması (35) ve bahsedilen insan çalışmalarında uygulamaların enteral yoldan yapılması diğer bir muhtemel faktördür. Bu çalışmada biyoyararlanımdan kaynaklanan kısıtlılıkların önüne geçebilmek amacıyla uygulamalar parenteral yoldan gerçekleştirilmiştir. Her iki majör tip diyabetin inflamasyonla ilişkisi dikkate alındığında kuersetinin söz konusu etkisinin diyabetik bireylerde hastalığın ortaya çıkması ve prognozu açısından olumlu faydaları bulunabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan bazal IL-6 ve TNF- α seviyelerinin kuersetin uygulaması ile değişmemiş olması bu flavonoidin, inflamasyonun homeostatik mekanizmaları açısından güvenilir olduğu sonucunu akla getirmektedir. Kuersetinin bahsedilen ka-

rakteri bu molekülün diyabetik durum açısından immünosupresan etkiden ziyade immünomodülatör etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; kuersetinin streptozotosin ile indüklenmiş diyabette inflamatuvar parametreler olan IL-6 ve TNF- α seviyeleri üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu ortaya konulmuştur. Bu bulgular diyabetin ortaya çıkışında ve diyabetik komplikasyonların gelişiminde inflamasyonun rolü nazara alındığında doğal bir flavonoid olan kuersetinin sağlık açısından olası faydalarını düşündürmektedir.

Teşekkür

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 13202044 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynakça ve Notlar

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Bending D, Zaccane P, Cooke A. Inflammation and type one diabetes. *International Immunology*. 2012;24(6): 339–346.
3. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014;383(9922): 1068–1083.
4. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Physical Therapy*. 2008;88(11): 1322–1335.
5. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8 Suppl 2: S3.
6. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 Induces Cellular Insulin Resistance in Hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51(12): 3391–3399.
7. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(46): 45777–45784.
8. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2008;114(3): 183–194.
9. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*. 2013;2013: 162750.
10. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food and Chemical Toxicology*. 1995;33(12): 1061–1080.
11. Kelly GS. Quercetin. *Monograph. Alternative Medicine Review*. 2011;16(2): 172–194.
12. Kanter M. Protective effects of thymoquinone on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Journal of Molecular Histology*. 2009;40(2): 107–115.
13. Akash, Muhammad Sajid Hamid, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2013;114(3): 525–531.
14. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *Journal of Periodontology*. 2008;79(8 Suppl): 1527–1534.
15. Bottino R, Lemarchand P, Trucco M, Giannoukakis N. Gene- and cell-based therapeutics for type 1 diabetes mellitus. *Gene Therapy*. 2003;10(10): 875–889.

16. Nicholas D, Odumosu O, Langridge, William H R. Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes. *Discovery Medicine*. 2011;11(59); 293–301.
17. Phillips JM, Parish NM, Raine T, Bland C, Sawyer Y, De La Peña, Hugo ve ark. Type 1 diabetes development requires both CD4+ and CD8+ T cells and can be reversed by non-depleting antibodies targeting both T cell populations. *The Review of Diabetic Studies* 2009;6(2); 97–103.
18. Hamilton-Williams EE, Palmer SE, Charlton B, Slattery RM. Beta cell MHC class I is a late requirement for diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(11); 6688–6693.
19. Pinkse, Gabrielle G M, Tysma, Odette H M, Bergen, Cees A M, Kester, Michel G D, Ossendorp F, van Veelen, Peter A ve ark. Autoreactive CD8 T cells associated with beta cell destruction in type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(51); 18425–18430.
20. Wedrychowicz A, Dziatkowiak H, Sztelfko K. Interleukin-6 (IL-6) and IGF-IGFBP system in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2013;112(8); 435–439.
21. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, D'Agostino, Ralph B Jr ve ark. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6); 2868–2876.
22. Choi S, Choi K, Yoon I, Shin J, Kim J, Park W ve ark. IL-6 protects pancreatic islet beta cells from pro-inflammatory cytokines-induced cell death and functional impairment in vitro and in vivo. *Transplant Immunology*. 2004;13(1); 43–53.
23. Campbell IL, Hobbs MV, Dockter J, Oldstone MB, Allison J. Islet inflammation and hyperplasia induced by the pancreatic islet-specific overexpression of interleukin-6 in transgenic mice. *American Journal of Pathology*. 1994;145(1); 157–166.
24. Wegner M, Araszkiwicz A, Piorunski-Stolzmann M, Wierusz-Wysocka B, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Association Between IL-6 Concentration and Diabetes-Related Variables in DM1 Patients with and without Microvascular Complications. *Inflammation*. 2013;36(3); 723–728.
25. Lee L, Xu B, Michie SA, Beilhack GF, Warganich T, Turley S ve ark. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse: analysis of dendritic cell maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(44); 15995–16000.
26. Koulmanda M, Bhasin M, Awdeh Z, Qipo A, Fan Z, Hanidziar D ve ark. The role of TNF- α in mice with type 1- and 2- diabetes. *PLoS ONE*. 2012;7(5); e33254.
27. Garber AJ. Obesity and type 2 diabetes: which patients are at risk? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(5); 399–408.
28. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T ve ark. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12); 4037–4043.
29. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;99(2); 85–92.
30. Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;74(2); S12.
31. Rivera L, Morón R, Sánchez M, Zarzuelo A, Galisteo M. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. *Obesity*. 2008;16(9); 2081–2087.
32. Chuang C, Martinez K, Xie G, Kennedy A, Bumrungpert A, Overman A ve ark. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- α -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92(6); 1511–1521.
33. Zahedi M, Ghiasvand R, Feizi A, Asgari G, Darvish L. Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *International Journal of Preventive Medicine*. 2013;4(7); 777–785.
34. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S ve ark. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(7); 1065–1074.
35. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;81(1 Suppl); 230S-242S.
36. . 2011; 112 (6): 318-22.
37. Noyan T, Balahoroğlu R, Kömüroğlu U. The Effects of Vitamin A, E, and C Combined Insulin Treatments on the Antioxidant Enzymes in the Diabetic Rats. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2004; 2(3): 113-119.

Sorumlu Yazar:

Dr. Enver Ahmet Demir
Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi,
Fizyoloji ABD, Hatay
email: eademir@mku.edu.tr

Geliş Tarihi: 20 Ocak 2015

Kabul Edildiği Tarih: 2 Mart 2015

Çıkar Çatışması

Hiç bir yazarın açıklayacağı finansal ilişkisi veya beyanı yoktur.