

Normal Glukoz Toleranslı Obez Bireylerde İnsülin Direnci ve Serum IL-8 Düzeyleri

Insulin Resistance and Serum IL-8 Levels of Obese Individuals with Normal Glucose Tolerance

Ayfer Aydoğdu Çolak*

Hakan Türkön**

Hülya Yalçın*

Işıl Çoker*

*S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

**Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, normal glukoz toleranslı obez bireylerde, insülin direnci ile serum IL-8 düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaşları 20-59 arasında değişen, vücut kitle indeksleri (BMI) 30'un üzerinde olan toplam 72 obez birey alındı. İnsülin direnci olmayan 34 birey kontrol grubu, insülin direnci olan 38 birey hasta grubu olarak kabul edildi. Bireylerin antropometrik ve biyokimyasal karakteristikleri araştırıldı. Serum IL-8 ve insülin düzeyleri kemilüminesan immunoassay ile ölçüldü.

Bulgular: İnsülin direnci olan grupta, insülin direnci olmayan gruba göre serum IL-8 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: İnsülin direnci gelişen obez bireylerde, serum IL-8 düzeylerini saptamanın olası risklerin önlenmesinde yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Obezite; İnsülin direnci; IL-8

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the correlation between insulin resistance and serum IL-8 levels of obese individuals with normal glucose tolerance.

Materials and Methods: 72 obese individuals with the ages ranging from 20 to 59 and with BMI (body mass index) higher than 30 were included in the study. 34 individuals with non insulin resistance were considered as control group and 38 individuals with insulin resistance were considered as patient group. Anthropometric and biochemical characteristics of the individuals were researched. Serum IL-8 and insulin levels were measured by chemiluminescence immunoassay method.

Results: Serum IL-8 levels of patient group were significantly higher than control group ($p<0,05$).

Conclusion: We consider that determining serum IL-8 levels of obese individuals developing insulin resistance can be useful to prevent from the possible risks.

Key Words: Obesity; Insulin Resistance; IL-8

GİRİŞ

İnsülin direnci, insülinin hedef dokuları olan yağ dokusu, karaciğer ve kastaki glukoz alımını kapsayan çeşitli metabolik etkilerini göstermedeki bozulmuş yeteneği olarak tanımlanır ve dislipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet ile ilişkisi nedeniyle metabolik sendrom patofizyolojisinin merkezinde yer alır (1).

İnsülin direncinin etyolojisi ile ilişkili faktörlerden santral obezitenin ön plana çıktığı görülmektedir (2). Obezite, hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği hastalık riskleri nedeniyle günümüzdeki en önemli halk sağlığı sorunudur. Obezite ve ektopik lipid birikimi insülin rezistansından tip 2 diyabet ve ateroskleroza kadar uzanan hastalıklar için major risk faktörüdür (3). Son yıllarda birçok çalışma yağ hücrelerinin endokrin ve parakrin fonksiyonları üzerine odaklanmıştır. Adipoziter başlıca leptin, TNF- α , IL-6, IL-8, resistin olmak üzere birçok bileşik sentez ve sekrete ederler (4). IL-8 aterojenik özellikte bir kemokindir ve dolaşımdaki lökositlerin integrinlerini aktive eder. Aynı zamanda lökositleri endotelial bağlantı noktalarına yönlendirip, inflamasyon bölgelerine gitmelerine yardım eder (5). IL-8'in kaynağı monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleridir. Hedef hücreleri ise nötrofiller ve T hücreleridir. Nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranülasyonunu sağlar, angiogenezde rolü vardır (6). Yapılan klinik çalışmalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda serum IL-8 seviyesinin anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir (7). Bazı araştırmalar yüksek serum IL-8 konsantrasyonlarının obezite ve hiperlipidemi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (3). Son zamanlarda insan adipoziterindeki IL-8 üretimini TNF- α 'nın stimüle ettiği bildirilmiştir (1).

Bu çalışmanın amacı, glukoz toleransı normal olan sağlıklı obez bireylerde insülin direnci ile IL-8 arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına çeşitli kliniklerden OGTT istenen 72 birey dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin bilgilendirilmiş gönüllü olmaları alınarak detaylı öyküleri kaydedildi. Çalışma grubu, yaşları 20-59 arasında, glukoz tolerans testi normal bulunan ve vücut kitle indeksi (VKI) 30'un üzerinde olan bireylerden oluşturuldu. Kardiovasküler hastalığı, hipertansiyon, diyabet, akut ve kronik hastalığı olan ve sürekli ilaç, sigara ve alkol kullanan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların boyu ve kilosu ölçülüp VKI'leri hesaplandı. Çalışma grubu, insülin düzeyine göre, insülin direnci olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. İnsülin direnci olmayan (HOMA-IR<2,5) 34 birey (7 Erkek, 27 Kadın) kontrol grubu, insülin direnci olan (HOMA-IR>2,5) 38 birey (6 Erkek, 32 Kadın) hasta grubu olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm çalışma grubunun, insülin direnci olan ve olmayan bireylerin bozulmuş açlık glukoz varlığına göre serum IL-8 düzeyleri incelendi.

Kan örnekleri bir gece açlık sonrasında, sabah 08:00 ve 09:00 saatleri arasında vakumlu tüplere alındı ve 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum glukoz, kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol düzeyi ölçümleri, aynı gün Olympus 2700 otoanalizöründe enzimatik metod ile Olympus Diagnostics kitleri kullanılarak ölçüldü. LDL kolesterol seviyesi, Friedewald formülü (LDL kolesterol = Total kolesterol - (HDL kolesterol + Trigliserid/5)) kullanılarak belirlendi. Serum IL-8 düzeylerinin ölçümü için serumlar ayrılarak -20°C'de saklandı.

İnsülin düzeyi Immulite-2000 cihazında Siemens Medical Solutions Diagnostics kitleri kullanılarak kemilüminesans immunometrik yöntem ile, IL-8 düzeyleri Immulite-1000 cihazında Siemens Medical Solutions Diagnostics kitleri kullanılarak kemilüminesans immunometrik yöntem ile ölçüldü. Olguların VKI'leri vücut ağırlığı (kg)/ boy² (m²) formülü

ile insülin direnci HOMA-IR (homeostasis model assessment of insülin resistance) metodu (açlık insülin (uIU/mL) × açlık glukoz (mg/dl)/405) ile hesaplandı. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) için American Diabetes Association (ADA) kriterleri baz alındı (8). Açlık kan şekeri ≥ 100 ve < 126 mg/dl olan değerler BAG olarak kabul edildi.

İstatistik

Tüm istatistiksel analizler SPSS (version 17.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki farklılık, T testi ve Mann-Whitney U Testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 1'de çalışmaya katılan insülin direnci (IR +) olan ve olmayan (IR -) obez olguların antropometrik ölçümleri, Tablo 2'de biyokimyasal parametreleri görülmektedir. Her iki grupta yaş, cinsiyet, VKI farklılaşması yoktur. Aynı zamanda biyokimyasal parametrelerden glukoz ve lipid seviyeleri benzerdir. Sadece insulin ve HOMA-IR seviyelerinde farklılaşma vardır ($p < 0.001$).

İnsülin direnci olan obez grupta serum IL-8 düzeyleri insülin direnci olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p = 0.012$). İnsulin direnci olan 38 normal glukoz toleranslı bire-

Tablo 1. İnsülin direnci olan ve olmayan obez olguların antropometrik ölçümleri.

	İnsülin Direnci (-) n=34	İnsülin Direnci (+) n=38
Yaş (yıl)	42.1±10.0	42.3±9.3
Ağırlık (kg)	91.8±11.6	94.0±12.5
Boy (m)	1.61±0.08	1.61±0.07
VKI (kg/m ²)	35.1±3.1	35.9±4.2

Değerler ortalama ± standart sapma değerleri olarak belirtilmiştir.

yin 20 (%53)'sin de ve insülin direnci olmayan 34 normal glukoz toleranslı bireyin 16 (%47) sında bozulmuş açlık glukozu (BAG) vardı. İnsülin direnci olan ve olmayan BAG'lı bireylerin, olmayanlara göre serum IL-8 seviyelerinde anlamlı bir farklılaşma bulunmadı ($p = 0.781$ ve $p = 0.654$). Aynı inceleme tüm olgularda yapıldığında yine IL-8 yönünden farklılaşma saptanmadı ($p = 0.786$). Aynı şekilde lipitler açısından bir farklılaşma görülmedi.

Tüm gruplarda, insulin direnci olan ve olmayan gruplarda yapılan korelasyon analizlerinde, serum IL-8 düzeyi ile diğer biyokimyasal testler arasında korelasyon bulunmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada insülin direnci gelişen obez bireylerde, insülin direnci gelişmeyen obez bireylere göre serum glukoz, lipid düzeyleri açısından bir fark gözlenmezken, serum IL-8 düzeyleri daha yüksek saptanmış ve aralarındaki fark istatistik olarak anlamlı bulun-

Tablo 2. İnsülin direnci olan ve olmayan obez olguların biyokimyasal parametreleri.

	İnsülin Direnci (-) n=34	İnsülin Direnci (+) n=38	P
Açlık Glukoz (mg/dl)	99.7±11.4	101.7±12.1	0.475
2.saat Glukoz (mg/dl)	99.0±18.9	104.1±24.5	0.326
İnsülin (uIU/mL)	6.4±2.2	17.2±6.4	<0.001
HOMA-IR	1.59±0.5	4.29±1.6	<0.001
T.Kolesterol (mg/dl)	198.2±30.9	194.5±36.9	0.643
Trigliserid (mg/dl)	128.7±60.8	144.2±60.7	0.284
HDL (mg/dl)	49.9±10.5	47.8±12.2	0.435
LDL (mg/dl)	123.2±25.4	118.4±30.7	0.477
IL-8 (pg/ml)	9.9±3.4	12.3±4.1	0.012

Değerler ortalama ± standart sapma değerleri olarak belirtilmiştir.

muştur. Ayrıca tüm olgularda, insülin direnci olan ve olmayan gruplarda bozulmuş açlık glukozu olan olguların, olmayanlara göre serum IL-8 seviyelerinde anlamlı bir farklılaşma bulunmamıştır. Tüm çalışma grubunda ve insülin direnci olan ve olmayan obez bireylerde, serum IL-8 düzeyi ile insülin direnci, lipidler, glukoz ve yaş arasında hiçbir korelasyon saptanamamıştır.

Hotamışlıgil ve arkadaşları inflamasyonun insülin direncine katkısını invitro olarak göstermişlerdir. İnsülinin etkisini gösterebilmesi için, insülinin reseptörüne bağlanması ile tetiklenen sinyal döngüsü İnsülin Reseptör Substrat (IRS-1)'deki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu yönünde ilerler. Fosforilasyonun IRS-1 deki serin rezidüleri üzerine kayması insülinin etkisini inhibe eder. Yapılan çalışmalarda bazı proinflamatuvar sitokinlerin tirozin fosforilasyonunu serin fosforilasyonu yönüne kaydırarak insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (9,10).

İnsülin rezistansının tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişmesindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Düşük dereceli inflamasyon bu hastalıklar ve IR arasındaki ilişkide önemlidir. Obezite ile ilişkili insülin direncinin nedeni bazı araştırmacılara göre, insülini dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusunu oluşturan adipositlerden salınmasıdır. Bu adipozit ürünleri TNF- α , CRP, IL-6, IL-8, IL-2, leptin, ghrelin, resistin ve adiponectin'dir (11-13). İnsülin direnci ile ilişkili olan visceral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış olur (14).

Birçok çalışmada diyabet ve IR'li bireylerde inflamatuvar markırların yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca bu markırlar tip 2 diyabetin yanı sıra koroner arter hastalığı gelişmesini öngörebilir (15). Glukoz intoleransı, insülin direnci ile proinflamatuvar belirteçlerin ilişkisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen bu belirteçlerden IL-8 ile ilgili araştırmalar daha az sayıdadır.

IL-8 aterojenik özelliklere sahip proinflamatuvar bir sitokin olup, aterosklerotik plak instabilitesini artırabilir. Ayrıca bu sitokinin diyabetik makroanjyopati patogenezinde rolü olabileceği varsayılmıştır. Son yıllarda, glukoz metabolizması bozuklukları ve ateroskleroz patogenezinde, kronik düşük dereceli inflamasyonun rolü hakkında teoriler geliştirilmiştir. Bazı araştırmalarda yüksek serum IL-8 konsantrasyonlarının obezite ve glukoz metabolizması bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Son veriler obezitenin düşük dereceli inflamasyona neden olduğunu ve aşırı beslenmenin yağ dokusunun inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yağ dokusunun fazla besinler için basit bir rezervuar olmadığı aynı zamanda birçok sitokin salgılayabilen aktif, dinamik bir organ olduğu ortaya çıkmıştır (17-19).

Çalışmamıza akut ve kronik hastalığı, alkol ve sigara kullanma alışkanlığı olmayan, sürekli ilaç kullanmayan ve oral glukoz tolerans testi normal olan obez sağlıklı bireyler alındı. Hasta grubumuzu oluşturan insülin direnci mevcut bireylerin yaklaşık yarısında BAG mevcuttu. Bu grupta çalışma yapmamızın nedeni, sağlıklı obez bireylerde insülin direnci gelişiminde, proinflamatuvar sitokinler üzerinde daha az çalışılan ve aynı zamanda aterojenik de olan IL-8 düzeyinin bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Bu çalışmanın sınırlayıcılığı vaka sayısının az olmasının yanısıra olguların yaklaşık yarısında bozulmuş açlık glukozunun varlığı, proinflamatuvar belirteçlerden sadece IL-8'in çalışılması ve araştırmanın kesitsel bir çalışma olmasıdır. Belirleyici nedensel ilişkilerin ortaya konması için uzun süreli takip çalışmalarına gereksinim vardır.

Sonuç olarak, insülin direnci gelişen normal glukoz toleranslı sağlıklı obez bireylerde, serum IL-8 düzeylerini saptamak, olası glukoz metabolizma bozukluğunu değerlendirmede yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kobashi C, Asamizu S, Ishiki M, Iwata M, Usui I, Yamazaki K, et al. Inhibitory effect of IL-8 on insulin action in human adipocytes via MAP kinase pathway. *J Inflamm* 2009; 6: 25.
2. Korugan U, Ozyazar M. İnsülin Direnci. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, editörler: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p. 1145.
3. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (4): 332-41.
4. Straczkowski M, Dzieńis-Straczkowska S, Stepien A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4602-6.
5. Kılıçturgay K. Önemli Sitokinler. In: Kılıçturgay K, editor. İmmünoloji. 3 ed. İstanbul: Nobel&Güneş Tıp Kitabevi; 2005. p. 139.
6. Parham P. The Immun System. P. P, editor. New York: Garland Publishing; 2000. p. 216.
7. Zozulinska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia* 1999; 42(1): 117-8.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): 5-10.
9. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(11): 4854-8.
10. Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Increased Expression of p85 The Two Sides of a Coin. *Diabetes* 2006; 55: 2392-7
11. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280(5): E745-51.
12. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12(6): 962-71.
13. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(4): 331-5.
14. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52(5): 465-77.
15. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism* 2006; 55(9): 1232-8.
16. Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Dzieńis-Straczkowska S, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin 8 concentrations in obese subjects with impaired glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 5.
17. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14(3-4): 222-31.
18. Çolak AA, Çoker I, Diniz G, Karademirci İ, Turkon H, Ergönen F et al. Interleukin 6 and Tumor Necrosis Factor-alpha Levels in Women with and without Glucose Metabolism Disorders. *Turkish Journal of Biochemistry* 2010; 35(3): 190-4.
19. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1): 4-12.

Yazışma adresi:

Dr. Hakan Türkön
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale
Cep Tel: 5057079450
E-posta: hakanturkon@gmail.com
