

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

## Interleucina-18 en síndrome metabólico

Ana Paulina Dávalos-de la Cruz,<sup>\*</sup> Alejandra Flores-Chávez,<sup>\*,\*\*\*</sup>  
 Paulina Hernández-Cuervo,<sup>\*\*,\*\*\*</sup> Melissa Ramírez-Villafaña,<sup>\*,+,++</sup>  
 Fabiola González-Ponce,<sup>\*,+++</sup> David Bonilla-Lara,<sup>+,++,§</sup>  
 Martha Gabriela Contreras-Moreno,<sup>++,§§</sup> Benjamín Trujillo-Hernández,<sup>§§§</sup>  
 Jorge Iván Gámez-Nava<sup>\*\*\*</sup>

**RESUMEN.** El síndrome metabólico (SM) es una entidad que se presenta con una frecuencia de 41.6% en mexicanos, se asocia a un estado de inflamación crónica en el que múltiples citocinas están implicadas. Este artículo de revisión describe la evidencia científica actual que sugiere que la interleucina-18 (IL-18) podría estar estrechamente relacionada con el SM y sus consecuencias. Se ha observado un incremento de los niveles séricos de IL-18 en el SM y detectado expresión de IL-18 en la placa aterosclerótica inestable en el tejido adiposo y en el tejido muscular. Este artículo aborda además los aspectos patogénicos en el que IL-18 pudiese tener un papel en el desarrollo del SM.

**Palabras clave:** Interleucina-18, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, citocinas.

**ABSTRACT.** *Metabolic syndrome (MS) is an entity that occurs with a frequency of 41.6% in Mexico, it is associated with a state of chronic inflammation in which multiple cytokines are involved. This review article describes the current scientific evidence that suggests that interleukin-18 (IL-18) could be closely related to the MS and its consequences. There has been observed an increase in serum levels of IL-18 MS and detected expression of IL-18 in the unstable atherosclerotic plaque in adipose tissue and muscle tissue. This article also discusses the pathogenic aspects in which IL-18 could play a role in the development of MS.*

**Key words:** *Interleukin-18, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, cytokines.*

- 
- \* Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas (CUIB) de la Universidad de Colima, Colima, México.
  - \*\* Programa de Doctorado en Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
  - \*\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.
  - + Programa de Becarios de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO). Guadalajara, Jalisco, México.
  - ++ Servicio de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional 110, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.
  - +++ Licenciatura en Nutrición, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.
  - § Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.
  - §§ Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud. Secretaría de Salud, México.
  - §§§ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, HGZ 1, Colima, México.

Correspondencia:

Dr. Jorge Iván Gámez-Nava

Avenida Salto del Agua No. 2192, Col. Jardines del Country, 44210, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. y fax: (0133) 38541369.

E-mail: drivangamez@prodigy.net.mx

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 13 de octubre de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

## SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) agrupa un conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que constituyen factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (CV).<sup>1</sup> Se estima que en México la prevalencia de SM en personas adultas es de 41.6%, superior al porcentaje de 25% estimado en la población de Estados Unidos, su prevalencia aumenta con la edad, afectando a más de 40% de la población mayor de 60 años.<sup>2</sup>

Existen varios criterios para el diagnóstico de SM que son actualmente diferentes (*Cuadro I*), los cuales varían en sensibilidad y especificidad e involucran en algunas ocasiones a otros componentes diferentes, en particular en relación con la medición de obesidad (OB) central.

El más utilizado por su factibilidad en estudios epidemiológicos es el elaborado en el año 2001 y modificado en 2005 por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP-III), el cual considera cinco parámetros a evaluar y diagnostica el SM mediante la presencia de tres de los siguientes componentes: OB, presión arterial elevada, glucosa en ayuno elevada, niveles altos de triglicéridos y niveles disminuidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).<sup>3,4</sup> En el *cuadro I* se presenta una comparación de los criterios diagnósticos mayormente utilizados para el SM.

El SM es una fuente predictora de la presencia de DM2 que incrementa la tasa de incidencia de 5 a 7 veces en comparación con la población sana, se estima que el aumento de riesgo CV podría desarrollarse de manera paralela al

**Cuadro I.** Criterios de diagnóstico para síndrome metabólico.

Punto de diagnóstico	OMS 1999 <sup>5</sup>	EGIR 1999 <sup>6</sup>	IDF 2006 <sup>7</sup>	ACCE 2003 <sup>8</sup>	ATP III 2005 <sup>3</sup>
Resistencia a la insulina	IG, AGA, DM2, BSI, más 2 de los siguientes parámetros	Insulina en plasma: percentil > 75 más 2 de los siguientes parámetros	Ninguno	IG o AGA más cualquiera de los siguientes con base en el juicio clínico	Nula resistencia a la insulina, pero al menos 3 de los siguientes parámetros
Circunferencia de cintura	ICC H: > .90 ICC M: > .85 y/o IMC: > 30 kg/m <sup>2</sup>	CC H: > 94 cm ICC M: > 80 cm	ICC incrementada de acuerdo con la población más 2 de los siguientes parámetros	IMC: > 25 kg/m <sup>2</sup>	CC H: > 102 cm CC M: > 88 cm
Lípidos	TG: > 150 mg/dL y/o HDL: H: < 35 mg/dL M: < 39 mg/dL	TG: > 150 mg/dL y/o HDL: H y M < 39 mg/dL	TG: > 150 mg/dL HDL H: < 40 mg/dL HDL M: < 50 mm/dL	TG: > 150 mg/dL HDL H: < 40 mg/dL HDL M: < 50 mm/dL	TG: > 150 mg/dL HDL H: < 40 mg/dL HDL M: < 50 mm/dL
Presión arterial	> 140/90 mmHg	> 140/90 mmHg o hipertensión diagnosticada	> 130/85 mmHg o hipertensión diagnosticada	> 130/85 mmHg	> 130/85 mmHg
Glucosa	IG, AGA o DM2	IG o AGA (pero no diabetes)	> 110 mg/dL (incluyendo diabetes)	IG o AGA (pero no diabetes)	> 100 mg/dL (incluyendo diabetes)

AGA = alteración de glucosa en ayunas, IG = intolerancia a la glucosa, DM2 = diabetes mellitus 2, BSI = baja sensibilidad a la insulina, ICC = índice cintura cadera, IMC = índice de masa corporal, TG = triglicéridos, CC = circunferencia de cintura.

aumento de la glucosa en ayuno y se duplica en pacientes con SM.<sup>9</sup>

Se han observado niveles elevados de diversas citocinas proinflamatorias en conjunto con un número creciente de componentes del SM, mientras que los niveles séricos de algunas adipocinas antiinflamatorias se han visto disminuidos en pacientes con este síndrome.<sup>10</sup>

A continuación discutimos la evidencia reciente que sugiere que la interleucina-18 (IL-18) deberá considerarse en la patogénesis del SM o sus complicaciones.

## GENERALIDADES DE INTERLEUCINA-18

Esta citocina fue descubierta en el año 1989, inicialmente se le denominó como un interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), la IL-18 es ahora reconocida como una citocina bien caracterizada que es pleiotrópica, lo que significa que es capaz de realizar diversas funciones y actuar en varios tipos de células, además de ser una citocina proinflamatoria, miembro de la familia de interleucina-1 (IL-1), relacionada con la respuesta inmunitaria innata y adquirida.<sup>11</sup>

Se sintetiza como una proteína precursora de 24 kDa y se produce en diferentes tipos de células incluyendo macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas, células dendríticas, de Kupffer y en adipocitos<sup>12</sup> y de manera similar a lo que sucede con la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). La IL-18 se expresa como un precursor pro IL-18 inactivo, el cual requiere la incisión de la enzima caspasa-1 para ser activado, esta enzima existe como un precursor inactivo que para ser activada necesita la unión de complejas unidades múltiples conocidas como inflamosomas.<sup>13</sup>

Una vez secretada en condiciones fisiológicas, la IL-18 se une a su receptor IL-18R y se inactiva a través de la proteína de unión de IL-18, en la que contribuye un mecanismo de retroalimentación negativa como garantía de protección contra el daño tisular debido a la actividad proinflamatoria incontrolable.<sup>14</sup> La IL-18 actúa en sinergia con la IL-12 para estimular una respuesta Th1; se han observado también niveles elevados de IL-12 en pacientes con DM2 o con

hiperglucemia, lo que lleva a suponer que la IL-18 en combinación con un medio proinflamatorio puede actuar de forma sinérgica con IL-12 para estimular una respuesta Th1 con la producción de IFN- $\gamma$  tanto en tejido adiposo como en la placa aterosclerótica.<sup>15</sup>

Tomando en cuenta que la IL-18 está sujeta a diversas medidas reguladoras como la escisión de la enzima caspasa-1, la inactivación de la proteína de unión de IL-18 y de señalización a través de la cadena  $\beta$  del receptor de IL-18, es importante aclarar en qué medida los niveles de IL-18 se refieren a las acciones biológicas de la citocina. Evidencias recientes indican que los niveles elevados de IL-18 se asocian a mayor desarrollo de resistencia a la insulina, lo que sugiere posibles aplicaciones de IL-18 como un objetivo de intervención o un biomarcador pronóstico.<sup>16-19</sup>

## ANTECEDENTES DE INTERLEUCINA-18 EN SÍNDROME METABÓLICO

Estudios recientes realizados en pacientes con SM han demostrado que los niveles de IL-18 se encuentran elevados en comparación con la población sana y se incrementan de forma paralela a un número mayor de componentes del síndrome.<sup>20</sup>

Se ha comprobado que polimorfismos en el gen rs2115763 y rs1834481 de IL-18 se asocian a niveles elevados de la citocina.<sup>21</sup> Un estudio del año 2011 realizado en jóvenes europeos mostró que la presencia de un solo polimorfismo en alguno de estos dos genes podría incrementar los niveles de IL-18, presentar alteración en la sensibilidad a la insulina y aumentar el riesgo de desarrollar SM, lo que sugiere que la IL-18 podría participar en la patogénesis del síndrome.<sup>22</sup>

En el año 2005 un estudio de diseño transversal realizado en Australia por Joseph Hung y cols. que incluyó 955 pacientes en edades entre 27 y 77 años con al menos un factor de riesgo de desarrollar SM, determinó que los niveles de IL-18 incrementados se asociaban a características del síndrome, por lo que concluyeron que a mayor cantidad de factores de desarrollar

Cuadro II. Estudios previos de interleucina-18 en síndrome metabólico.

Autor/país/año	Diseño	Grupo	Resultados	Conclusiones
Joseph Hung et al. Australia, 2005. <sup>23</sup>	Transversal	23 mujeres con riesgo de desarrollar ECV 253 mujeres sanas	Los niveles de IL-18 aumentaron progresivamente con el número cada vez mayor de factores de riesgo metabólico	A mayor cantidad de factores de desarrollo de SM, se incrementan los niveles séricos de IL-18
M.F. Hivert et al. EUA, 2009. <sup>25</sup>	Casos y controles	1,012 mujeres con riesgo de DM2 1,081 mujeres sanas	IL-18 en mujeres con SM versus controles (264.1 ± 142.8 versus 323.2 ± 179.1 pg/mL; p < 0.001)	Los niveles séricos incrementados de IL-18 se asociaron a la presencia de hiperglucemia
Liang Sun et al. China, 2011. <sup>26</sup>	Casos y controles	55 sobrepeso y obesidad 500 peso normal	IL-18 SP y OB versus NL (240.7 versus 208.1 pg/mL; p < 0.001)	Se asociaron los niveles séricos de IL-18 a mayor IMC, ICC %MG
Everett et al. EUA, 2009. <sup>27</sup>	Casos y controles	253 mujeres con riesgo de ECV 253 mujeres sanas	IL-18 en casos versus controles (274.1 versus 233.8 pg/mL, p < 0.001)	IL-18 elevada se asoció a un doble riesgo de futuros eventos CV e hipercolesterolemia
Yamaoka-Tojo et al. Japón, 2011. <sup>24</sup>	Transversal	28 pacientes con SM 14 pacientes pre-SM 14 pacientes sanos (mínimo 1 factor)	IL-18 en SM (301 ± 220 pg/mL) IL-18 pre-SM (121 ± 31 pg/mL) IL-18 en control (112 ± 29 pg/mL)	Niveles más elevados de IL-18 se asocian a la presencia de SM o mayor cantidad de componentes

ECV = enfermedades cardiovasculares, SM = síndrome metabólico, IL-18 = interleucina-18, DM2 = diabetes mellitus 2, SP = sobrepeso, OB = obesidad, IMC= índice de masa corporal, ICC = índice cintura cadera, MG = masa grasa.

SM mayores niveles de IL-18.<sup>23</sup> En un estudio de 28 pacientes con SM, 14 con preSM definidos con un factor como mínimo de desarrollar SM y 14 pacientes sanos se confirmó la asociación que existe con respecto a los niveles elevados de IL-18 hasta tres veces más en pacientes con SM versus pacientes sanos y que se incrementan de manera paralela a la cantidad de factores vinculados con el síndrome.<sup>24</sup>

Se han estudiado los componentes del SM como DM2, enfermedades CV y obesidad en conjunto con los niveles de IL-18. En el estudio del año 2009 realizado por Hivert y cols. en 1,012 mujeres con riesgo de desarrollar DM2 versus 1,081 mujeres sanas, se determinó que los factores de riesgo de DM2 se asociaban a niveles elevados de IL-18,<sup>25</sup> de manera similar, un estudio de casos y controles realizado en el año 2011 relacionó los niveles incrementados de IL-18 con la masa grasa al comparar a 559 mujeres

y hombres con sobrepeso u obesidad versus 500 personas con índice de masa corporal normal, concluyendo que a mayor masa grasa mayores niveles de IL-18.<sup>26</sup>

Las enfermedades cardiovasculares (CV) como cardiopatía coronaria o accidentes coronarios también se asociaron a niveles incrementados de IL-18. Al analizar 253 mujeres sanas versus 253 mujeres con riesgo de desarrollar estas enfermedades CV se observaron niveles de citocina elevados en las mujeres con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, mostrando una relación de esta citocina con niveles elevados de colesterol total.<sup>27</sup> En el *cuadro II* se muestra una comparación de estos estudios.

En pacientes con DM2, la circunferencia de cintura se correlacionó significativamente con la expresión de IFN- $\gamma$  en el tejido adiposo, lo que deja en evidencia que la IL-18 podría estar involucrada en la patogénesis del síndrome.<sup>28</sup>

## FACTORES ASOCIADOS A LA DISMINUCIÓN DE NIVELES DE INTERLEUCINA-18

En un estudio realizado en el año 2007 se observó que los niveles plasmáticos de IL-18 se redujeron con la pérdida de peso,<sup>29</sup> mientras que en otro estudio, se demostró que la reducción en los niveles de IL-18 se asoció de manera significativa a la realización de ejercicio físico y a la mejora del SM de manera sincronizada, pero no a una reducción de la grasa visceral.<sup>30</sup>

Efectos terapéuticos de un cambio de estilo de vida que consiste en dieta y ejercicio pueden mejorar los factores de riesgo CV, incluyendo el SM, el riesgo de desarrollar DM2 y los niveles incrementados de IL-18, una combinación del aumento de la actividad física y una mejora de la dieta diaria puede lograr una pérdida de peso sostenida y retraer los componentes del SM, por lo tanto puede disminuir los niveles de IL-18.<sup>31</sup> El ejercicio aeróbico reduce los niveles circulantes de PCR, IL-18 e IL-6.<sup>29</sup> Se recomienda que el ejercicio físico se lleve a cabo de 5 a 7 días a la semana por 30 minutos como mínimo<sup>29</sup> y la frecuencia cardiaca (FC) debe incrementarse entre 60 y 80% de la FC máxima durante la actividad física, aumentando el tiempo y la frecuencia del ejercicio diario de manera paulatina.<sup>32</sup>

Una pérdida de peso corporal de tan sólo 5-10% puede reducir significativamente los niveles de TG, glucosa en ayuno y presión arterial, así como aumentar los niveles de colesterol HDL, por otra parte en pacientes con hipertensión arterial y personas con riesgo de desarrollarla, puede observarse una reducción significativa de la presión arterial con una pérdida de peso.<sup>33</sup>

Un adecuado manejo clínico de los niveles incrementados de IL-18 y el SM es difícil porque aún no existe un método reconocido que prevenga o mejore el síndrome completo.<sup>31</sup> Debido a esta situación, el tratamiento se enfoca en tratar cada componente del SM de manera individual y se hace énfasis en aquellos componentes que son más susceptibles al tratamiento con fármacos, de hecho la mayoría de los mé-

dicos recetan medicamentos para disminuir los niveles de glucosa en sangre, TG o la presión arterial, viéndose afectados de manera positiva los niveles de IL-18.<sup>34</sup>

Los objetivos del tratamiento deben reducir, a corto y largo plazo, el daño permanente en los pacientes, tomando en cuenta que la presencia del SM y de niveles elevados de IL-18 son ya un factor de riesgo mayor de diversas complicaciones en la población sana.<sup>35</sup>

Un cambio de estilo de vida debe ser permanente para disminuir los riesgos de complicaciones futuras y debe ser conducido por un equipo médico multidisciplinario, tanto médicos como nutriólogos, un profesional del ejercicio y en caso de ser necesario, la atención de un psicólogo para seguir con el proceso de mejoría.<sup>36</sup> Para la pérdida de peso existen diversos tratamientos, pero lo más adecuado es llevar un plan de alimentación asesorado por un nutriólogo e incrementar el ejercicio físico, diversos autores recomiendan una pérdida de 10% del peso corporal en los primeros seis meses a un año y una pérdida de peso continuo hasta que el IMC sea inferior a 25.<sup>32</sup>

## CONCLUSIONES

Evidencia científica apoya el papel que desempeña la IL-18 en la patogénesis del SM, demostrando la estrecha relación que existe entre los niveles de la citocina y el síndrome junto con sus componentes, ya sea como factor preventivo de eventos CV, de mortalidad CV en pacientes con SM o para preceder el desarrollo de DM2. Sin embargo, el papel exacto de IL-18 en estas condiciones debe estudiarse más a fondo. Se ha demostrado que el tratamiento no farmacológico como una dieta baja en calorías y la implementación o el aumento de ejercicio físico suele ser favorable y ayuda a reducir los niveles de IL-18 tanto en población sana como en pacientes con SM, lo que se traduce en una menor incidencia del SM y eventos CV. Hacen falta estudios de los diversos aspectos referentes a la relación entre IL-18 y SM, por lo que se requiere una cohorte de pacientes con riesgo de desarrollar SM

para identificar los niveles que presentan de esta citocina y dar un seguimiento a través del tiempo para observar si pacientes con niveles

elevados de esta citocina desarrollan en el futuro mayores complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156: 1070-1077.
2. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2001; 285 (19): 2486-2497.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120: 1640-1645.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine.* 1998; 15 (7): 539-553.
6. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic Medicine.* 1999; 16 (5): 442-443.
7. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available in: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
8. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9 (3): 237-252.
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005; 112: 3066-3072.
10. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc.* 1999; 282: 2131-2135.
11. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 447S-455S.
12. Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol.* 2007; 27: 98-114.
13. Shaw MH, Reimer T, Kim YG, Nuñez G. NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20: 377-382.
14. Novick D, Kim SH, Fantuzzi G, Reznikov LL, Dinarello CA, Rubinstein M. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity.* 1999; 10: 127-136.
15. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12: 53-72.
16. Bosch M, Lopez-Bermejo A, Vendrell J, Musri M, Ricart W et al. Circulating IL-18 concentration is associated with insulin sensitivity and glucose tolerance through increased fat-free mass. *Diabetología.* 2005; 48: 1841-1843.
17. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1268-1273.
18. Thorand B, Kolb H, Baumert J, Koenig W, Chambless L et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002. *Diabetes.* 2005; 54: 2932-2938.
19. Hivert MF, Sun Q, Shrader P, Mantzoros CS, Meigs JB, Hu FB. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetología.* 2009; 52: 2101-2108.
20. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14: 2127-2131.
21. He M, Cornelis MC, Kraft P, van Dam RM, Sun Q, Laurie CC et al. Genome wide association study identifies variants at the IL18-BCO2 locus associated with interleukin-18 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30 (4): 885-890.
22. Smart MC, Dedoussis G, Yiannakouris N, Grisoni ML, Dror GK, Yannakoulia M et al. Genetic variation within IL18 is associated with insulin levels, insulin resistance and postprandial measures. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21 (7): 476-484.
23. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1268-1273.

24. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Wakaume K, Kameda R, Nemoto S, Takahira N et al. Circulating interleukin-18: A specific biomarker for atherosclerosis-prone patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2001; 8: 3.
25. Hivert MF, Sun Q, Shrader P, Mantzoros CS, Meigs JB, Hu FB. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetología*. 2009; 52 (10): 2101-2108.
26. Sun L, Hu FB, Yu Z, Li H, Liu H, Wang X et al. Lean body mass, interleukin 18, and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese. *PLoS One*. 2011; 6 (3): e18104.
27. Everett BM, Bansal S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women. *Atherosclerosis*. 2009; 202 (1): 282-288.
28. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1304-1310.
29. Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, Richelsen B. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 465-471.
30. Trosleid M, Lappegard KT, Mollnes TE, Arnesen H, Seljeflot I. The effect of exercise on serum levels of interleukin-18 and components of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7: 579-584.
31. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *Am Fam Physician*. 2004; 69 (12): 2875-2887.
32. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112 (17): 2735-2752.
33. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1987; 147 (10): 1749-1753.
34. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37 (12): 1595-1607.
35. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014: 943162.
36. Bellentani S, Dalle-Grave R, Suppini A, Marchesini G; Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for non-alcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology*. 2008; 47 (2): 746-754.