

## AÇLIK SERUM GRELIN DÜZEYLERİ VÜCUT KİTLE İNDEKSİ, KOLESTEROL, TRİGLİSERİT VE C- REAKTİF PROTEİN İLE NEGATİF İLİŞKİLİDİR

FASTING SERUM GHRELIN LEVELS IS NEGATIVELY ASSOCIATED WITH BODY MASS INDEX, CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDE AND C-REACTIVE PROTEIN

Defne CEBECİ<sup>1</sup>, Eda EVGEN TÜLÜCEOĞLU<sup>2</sup>, Taner GONCA<sup>3</sup>, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU<sup>2</sup>, Önder ÖZTÜRK<sup>3</sup>, Mustafa CALAPOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 32260, Isparta.

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, 32260, Isparta

<sup>3</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, 32260, Isparta

**Cite this article as:** Cebeci D, Evgen Tülüceoğlu E, Gonca T, Şahin Calapoğlu N, Öztürk Ö, Calapoğlu M. Fasting Serum Ghrelin Levels is Negatively Associated with Body Mass Index, Cholesterol, Triglyceride and C-Reactive Protein.. Med J SDU 2019; 26(2): 141-149.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı, vücut kitle indeksi (VKİ) kriterlerine göre normal ağırlıktan morbid obeze kadar gruplandırılan erişkin erkek ve kadın kohortunda grelin hormonunun VKİ, serum lipitleri ve C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisini değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarı ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Hastalıkları Merkezine başvuran 20-59 yaş arası toplam iki yüz altmış erkek (n=151) ve kadın (n=109) çalışmaya dahil edildi. Toplam grelin, CRP, serum lipitleri ve glukoz seviyeleri gece açlıktan sonra ölçüldü.

#### Bulgular

Grelın düzeyleri obez olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Glukoz düzeyleri obez olgularda klinik olarak daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Açlık plazma grelin, VKİ, kolesterol, trigliserid (TG) ve CRP ile negatif korelasyonlar gösterdi (sırasıyla,  $r=-0,402$ ,  $P<0,01$ ;  $r=0,259$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,137$ ,  $p=0,05$ ;  $r=0,146$ ,  $p=0,05$ ). Grelın ve glukoz arasında zayıf anlamlı korelasyon vardı ( $r=0,131$ ,  $p=0,05$ ).

### Sonuç

Obez bireylerin grelin düzeylerinin düşük olması glukoz, CRP, kolesterol, trigliserid ve VKİ ile anlamlı derecede ilişkilidir. Grelinin insan obezitesinin patogenezindeki rolünü belirlemek için daha ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Serum lipitleri, İnflamasyon, Yetişkin, Grelın

### Abstract

#### Objective

The aim of this study is to evaluate the relationship of ghrelin hormone with body mass index (BMI) in cohort of adult men and women subsequently categorized from normal weight to morbidly obese based on BMI criteria. The relationship among the total ghrelin, serum lipids and C-reactive protein (CRP) was also evaluated.

#### Materials and Methods

Two-hundred sixty men (n=151) and women (n=109) between the ages of 20 and 59 years were recruited from Sleep Disorder Center of Medicine Faculty of Süleyman Demirel University and of Isparta Gülkent State Hospital. Fasting plasma total ghrelin, CRP, serum lipids and glucose levels were measured after overnight fasting.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** mustafacalapoglu@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 10.05.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.11.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

## Results

Ghrelin levels were found to be statistically significantly lower in obese subjects ( $P<0.001$ ), Glucose levels were clinically higher in obese subjects but not statistically significant. Fasting plasma ghrelin was negatively correlated with BMI, cholesterol, triglyceride (TG) and CRP ( $r=-0,402$ ,  $P<0,01$ ;  $r=0,259$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,137$ ,  $p=0,05$ ;  $r=0,146$ ,  $p=0,05$ ), respectively). There was weak significant correlation between ghrelin and glucose ( $r=0,131$ ,  $p=0,05$ ).

## Conclusion

Obese subjects have low fasting ghrelin levels that they are significantly related to glucose, CRP, Cholesterol, triglyceride and body mass index. More prospective studies are needed to establish the role of ghrelin in the pathogenesis of human obesity.

**Keywords:** Obesity, Serum lipids, Inflammation, Adults, Ghrelin

## Giriş

Obezite, sedanter yaşam tarzının tetiklediği ve aşırı kalori alımıyla meydana gelen enerji dengesizliği sonucu genetik ve çevresel faktörlerin de etkileşimi ile ortaya çıkan kompleks bir durumdur (1). Genel olarak fazla kilo ve obezite, vücudun enerji kazanımı ve kullanımının dengeli olmamasının bir sonucudur. Bu dengesizliğin oluşumunda diyet, fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin yanı sıra genetik parametrelerde önemli yer tutar. Vücut ağırlığı uzun ve kısa süreli enerji dengesi sinyalleri tarafından düzenlenmektedir. Enerji homeostazisi yağ dokusundan, pankreastan ve gastrointestinal sistemden gelen periferik sinyaller tarafından kontrol edilmektedir. Bu sinyaller enerji dengesinde pozitif ve negatif etkileri oluşturan hipotalamus ve beyindeki devreleri etkilemektedir.

Obezitedeki enerji dengesizliğinin düzenlenmesinden sorumlu olan peptidlerden birisi, büyüme hormonu salınımını ve iştahı indüklemeye özelliklerine sahip bir mide-beyin peptidi olan grelindir. Grelin bu görevini, beyin kilo kontrol merkezi olan hipotalamik arkuat nükleustaki reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir (2). Birçok araştırma, serum veya plazma grelin düzeyleri ile obezite ve lipid metabolizması bozukluklarının açık bir şekilde ilişkili olduğuna işaret etmektedir (3-6). Grelin düzeyleri obezlerde artan kalori alımı nedeniyle azalırken, açlık durumu ve anoreksiya nervoza hastalarında artmaktadır (3). Grelin uygulamasının besin alımının yanı sıra kilo alımını da arttırdığı bulunmuştur (6, 7). Ratlara uygulanan grelin enjeksiyonunun besin alımını, vücut ağırlığı ve retroperitoneal adipoz doku üzerine pozitif ve kümülatif etkiye sahip olmasının aksine kan total kolesterol seviyeleri üzerine etkili olmaması, grelinin obezite ile pozitif ilişkili olduğu fikrini güçlendirmektedir (8). Tüm bunların yanı sıra, grelin seviyeleri ile obezitenin ilişkisi tartışma konusudur. Grelinin iki şekilde gıda alımıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir; ilki postprandial grelin seviyesindeki beklenenden daha az düşüş, deneklerdeki açlık hissetme zamanının süresini direkt arttırmasıyla, ikincisi ise yüksek grelin seviyesinin bir sonucu olarak, gast-

rik boşalma hızının düşmemesi ve bu duruma bağlı olarak da tokluk hissinin oluşmamasıdır. Dolayısıyla, tokluk hissi olmadığından obez bireyler daha fazla yerler ve akabinde de kilo alırlar (9).

Tarla fareleri ile yapılan bir çalışmada, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) plazma seviyelerinin grelin düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (4). Yapılan diğer bir çalışmada, grelin düzeyinin HDL seviyeleri ile pozitif ilişkili olmasına rağmen, vücut yağı için düzeltme yapıldıktan sonra ilişkinin kalmadığı ileri sürülmüştür (5). Açlık plazma grelin düzeylerinin kilo, VKİ, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi, kalça çevresi ve trigliserid düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiğini, HDL seviyesi ile de pozitif korelasyona sahip olduğu rapor edilmiştir (10). In vitro olarak, grelinin adipojenik bir etkiyi baskıladığı bulunmuştur (11). Plazma grelin düzeyinin, ağırlık, VKİ ve total kolesterol (TK) düzeyi ile negatif ilişkili olduğu ileri sürülmektedir .

Bu gözlemlere dayanarak, VKİ artışının ve özellikle adipozitenin grelinin önemli bir belirleyicisi olduğunu ve adipoziteyi insülin duyarlılığına ve inflamasyona bağlamanın önemli olabileceğini varsaydık. Bu nedenle, grelin konsantrasyonlarının glukoz seviyelerine, VKİ, CRP ve lipitlerle olan ilişkilerini, erişkin erkek ve kadın kohortunda kesitsel çalışma ile inceledik. Sorduğumuz sorular şunlardır: (i) Grelin konsantrasyonları VKİ ile ilişkili midir? (ii) Grelin konsantrasyonları bir aterojenik lipid profili ile ilişkili midir? Ve eğer öyleyse, hangi lipoprotein ölçülür? (iii) CRP konsantrasyonları VKİ ile ilişkili midir? Ve eğer öyleyse, yağ deposu CRP ile daha güçlü bir şekilde mi ilişkilidir? (iv) Cinsiyetin bu ilişkilere etkisi var mıdır?

## Materyal ve Metot

Bu çalışmada, Etik kurulun 09.07.2015 tarih ve 139 sayılı karar onayı sonrasında, örneklem SDÜ Tıp Fakültesi Uyku Hastalıkları Merkezi ve Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Göğüs hastalıkları Uyku Laboratuvarına başvuran 20-59 yaş aralığındaki gönüllü 260 bireyden oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların boy ve kilo değerleri kaydedildi. Boy ve kilo oranları kullanılarak VKİ, kg/m<sup>2</sup> (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan kişiler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) obezite sınıflamasına göre; VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan bireyler normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0-39,9 arasında olan bireyler obez ve  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> den büyük olan bireyler morbid obez grubu olarak sınıflandırıldı.

Bir gecelik açlık sonrası separatör jel içeren tüplere alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum kısmı ayrıldı. Hemolizli ve lipemik serumlar çalışmaya alınmadı. Serum örnekleri biyokimyasal analizler için analiz zamanına kadar -20°C'de bekletildi.

Açlık kan glukozu, HDL kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), TG, total kolesterol düzeyleri Beckman Coulter AU5800 oto analizöründe (Beckman Coulter, USA), Serum CRP seviyeleri ise BN2 oto analizöründe ticari kitler (SIEMENS Diagnostic Sistem) kullanılarak ölçüldü. Serum LDL-K seviyeleri Friedewald formülüne göre, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) seviyeleri VLDL= Triglicerid konsantrasyonu/5 formülüne göre Beckman Coulter AU5800 oto analizöründe belirlendi. Grelın

düzeyleri ticari ELISA kiti (Thermo Fisher Scientific, Austria) kullanılarak kitin öngördüğü protokole göre belirlendi.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programının, 11.5 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ile yapıldı. Veriler ortalama (X) ve Standart sapma (SD) olarak ifade edildi. VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların cinsiyete göre grup içi değerlendirilmeleri bağımsız iki örnek t testi, gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirmek için ise ANOVA (tek yönlü varyans) analizi ile yapıldı. Gruplar arası farklılıkları ortaya koymak için Tukey post-hoc testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, değişkenlerin grelin konsantrasyonları üzerindeki etkisi, çoklu doğrusal regresyon analizi ile yapıldı. Regresyon modelinde grelin bağımlı değişken olarak, ağırlık, yaş, kilo, CRP ve VKİ bağımsız değişkenler olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p<0,05 kabul edildi.

## Bulgular

Örnekleme ait demografik ve antropometrik değerler Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında, yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 1

VKİ kategorilerindeki olguların cinsiyete göre demografik ve antropometrik ölçüm değerleri

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (K=20; E=33)	Fazla Kilolu (K=17; E=49)	Obez (K=46; E=48)	Morbid Obez (K=26; E=21)	p-değeri <sup>1</sup>
Yaş (yıl)	Kadın	44,40±10,92	47,82±9,85	47,47±6,67	45,57±5,91	0,414
	Erkek	43,94±10,40	41,71±8,77	43,75±8,73	45,86±7,74	0,328
	Toplam	44,11±10,50	43,29±9,38	45,56±8,02	45,70±6,71	0,322
Boy (cm)	Kadın	162,80±8,83	158,29±7,43	159,24±6,89	159,50±5,19	0,196
	Erkek	176,54±7,18	172,59±5,71 <sup>a</sup>	170,51±7,25 <sup>a</sup>	171,67±5,33 <sup>a</sup>	0,001
	Toplam	171,36±10,27	168,91±8,80	165,13±9,05 <sup>ab</sup>	164,94±8,02 <sup>ab</sup>	0,000
Kilo (kg)	Kadın	62,00±9,51	68,47±7,98 <sup>a</sup>	87,96±9,97 <sup>ab</sup>	110,04±10,81 <sup>abc</sup>	0,000
	Erkek	74,24±3,65	83,28±7,10 <sup>a</sup>	98,47±11,06 <sup>ab</sup>	126,38±6,18 <sup>abc</sup>	0,000
	Toplam	69,62±8,78	79,47±9,78 <sup>a</sup>	93,45±11,79 <sup>ab</sup>	117,34±12,15 <sup>abc</sup>	0,000
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Kadın	23,22±1,11	27,24±1,41 <sup>a</sup>	34,76±3,01 <sup>ab</sup>	43,17±2,34 <sup>abc</sup>	0,000
	Erkek	23,86±1,32	27,93±1,37 <sup>a</sup>	33,88±2,63 <sup>ab</sup>	42,90±1,75 <sup>abc</sup>	0,000
	Toplam	23,62±1,27	27,75±1,40 <sup>a</sup>	34,30±2,86 <sup>ab</sup>	43,05±2,08 <sup>abc</sup>	0,000

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (X $\pm$ SD) şeklinde ifade edilmiştir.<sup>1</sup> Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. (<sup>a</sup>) normal kilolu grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde farklıdır. (<sup>b</sup>) Fazla kilolu grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. (<sup>c</sup>) Obez grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklıdır. Aynı soneki (<sup>abc</sup>) paylaşılan değerler Tukey post hoc testinde anlamlı olarak farklıdır.

VKI kategorilerine göre hem cinsiyet ayrımı yapılarak hem de cinsiyet ayrımı yapılmadan gruplandırılan olgular laboratuvar özellikleri bakımından değerlendirildi. Biyokimyasal belirteçler olarak; açlık kan glukozu, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserid, total kolesterol/HDL-K (Kol/HDL-K) CRP ve grelin parametreleri kullanıldı. VKİ kategorilerine göre olguların biyokimyasal parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Yapılan Pearson korelasyon analizinde, açlık plazma grelin düzeyleri, VKİ, glukoz, kolesterol, trigliserid ve CRP seviyeleri ile negatif anlamlı korelasyonlar göstermiştir. Grelinin seviyeleri ile HDL-K ve LDL-K arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmemiştir (Tablo 3).

Yapılan çoklu regresyon analizinde grelin hormonu bağımlı değişken olarak alındığında, grelinde bağımsız olarak VKİ, yaş, boy, kilo, glukoz, trigliserid ve VLDL-K ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

**Tablo 2** VKİ kategorilerindeki olguların cinsiyete göre demografik ve antropometrik ölçüm değerleri

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (X±SD, K=20; E=33)	Fazla Kilolu (X±SD, K=17; E=49)	Obez (X±SD, K=46; E=48)	Morbid Obez (X±SD, K=26; E=21)	p-değeri <sup>1</sup>
Glukoz (mg/dL)	Kadın	97,20±8,24	100,53±8,28	103,35±13,07	104,92±7,17*	0,066
	Erkek	100,91±6,97	107,67±35,98	108,35±20,82	114,62±22,62*	0,270
	Toplam	99,51±7,62	105,83±31,35	106,19±17,49	109,26±16,56	0,106
Kolesterol (mg/dL)	Kadın	156,20±22,27**	188,88±41,52 <sup>a</sup>	202,76±33,24 <sup>a</sup>	191,19±37,61 <sup>a</sup>	0,000
	Erkek	183,24±19,18**	186,39±31,05 <sup>c</sup>	206,29±38,80 <sup>ab</sup>	173,71±23,59 <sup>c</sup>	0,000
	Toplam	173,04±24,14	187,03±33,73 <sup>c</sup>	204,49±36,25 <sup>ab</sup>	183,94±33,12 <sup>c</sup>	0,000
Trigliserid (mg/dL)	Kadın	137,60±22,67	130,53±49,65	146,59±64,51**	146,62±57,74	0,717
	Erkek	150,58±70,41	168,65±89,58 <sup>c</sup>	221,75±100,25 <sup>ab**</sup>	184,86±85,39	0,003
	Toplam	145,68±57,26	158,83±82,55	186,14±92,64 <sup>a</sup>	163,70±73,15	0,022
HDL-K (mg/dL)	Kadın	39,60±12,46	46,59±5,57*	49,70±12,04 <sup>a**</sup>	51,46±14,21 <sup>a*</sup>	0,006
	Erkek	44,33±10,61	41,96±7,66*	38,87±8,93**	42,52±14,34*	0,092
	Toplam	42,55±11,46	43,15±7,43	44,04±11,86	47,47±14,81	0,142
LDL-K (mg/dL)	Kadın	97,80±20,85**	116,06±34,51	124,37±25,84 <sup>a</sup>	124,00±25,41 <sup>a</sup>	0,002
	Erkek	119,82±14,39**	110,76±25,39	123,09±32,88	112,24±20,68	0,085
	Toplam	111,51±20,06	112,12±27,83	123,54±29,64 <sup>ab</sup>	118,74±23,91	0,017
VLDL-K (mg/dL)	Kadın	31,40±11,58	26,24±9,85	29,35±12,94**	32,80±8,34	0,272
	Erkek	30,64±14,36	34,18±17,40	44,32±20,04 <sup>ab**</sup>	36,95±16,93	0,004
	Toplam	30,92±13,27	32,14±16,12	37,23±18,52	34,66±12,91	0,084
Kol/HDL-K	Kadın	4,19±0,87	4,08±0,92	4,27±1,12	3,94±0,98	0,590
	Erkek	4,47±1,49	4,56±0,98	5,48±1,21 <sup>a</sup>	4,44±1,30 <sup>c</sup>	0,000
	Toplam	4,36±1,29	4,47±0,98	4,95±1,37 <sup>a</sup>	4,20±1,12 <sup>a</sup>	0,002
CRP (mg/dL)	Kadın	1,46±0,94	2,45±2,51	4,56±4,06 <sup>ab</sup>	8,23±6,60 <sup>abc</sup>	0,001
	Erkek	1,73±1,45	2,17±2,46	3,45±3,95	7,57±6,12 <sup>abc</sup>	0,000
	Toplam	1,63±1,07	2,24±2,46	4,02±4,03 <sup>ab</sup>	7,94±6,33 <sup>abc</sup>	0,000
Grelin (pg/mL)	Kadın	1085,85±33,83	422,30±41,59 <sup>a</sup>	474,75±39,58 <sup>ab</sup>	622,76±4546,64 <sup>abc</sup>	0,000
	Erkek	1077,34±33,20	417,48±42,05 <sup>a</sup>	471,94±39,11 <sup>ab</sup>	608,90±53,73 <sup>abc</sup>	0,000
	Toplam	1080,55±33,37	418,72±41,67 <sup>a</sup>	473,60±39,25 <sup>ab</sup>	616,57±49,86 <sup>abc</sup>	0,000

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir. 1 Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. (<sup>a</sup>) normal kilolu grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde farklıdır. (<sup>b</sup>) Fazla kilolu grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklıdır. (<sup>c</sup>) Obez grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklıdır. Aynı soneki (<sup>abc</sup>) paylaşan değerler Tukey post hoc testinde anlamlı olarak farklıdır. \*<0,05 ve \*\*<0,001 değerleri grup içi bağımsız iki örnek t testi p değerleridir.

Tablo 3

Çalışmada kullanılan değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları (Pearson korelasyonu)

Değişken	VKİ	Glu	Kol	TG	HDL-K	LDL-K	VLDL-K	CRP	Grelin	Kol/ HDL-C
VKİ	1									
Glu	0,124*	1								
Kol	0,112	0,106	1							
TG	0,072	0,262**	0,419**	1						
HDL-K	0,133*	-0,091	0,206**	-0,431**	1					
LDL-K	0,145*	0,007	0,773**	0,086	0,225**	1				
VLDL-K	0,092	0,262**	0,366**	0,954**	-0,402**	0,093	1			
CRP	0,492**	0,096	0,080	-0,010	0,168**	0,047	-0,012	1		
Grelin	-0,402**	-0,131*	-0,259**	-0,137*	-0,038	-0,086	-0,095	-0,146*	1	
Kol/HDL-C	-0,016	0,001	0,233**	0,304**	-0,316**	0,141*	0,299**	-0,096	-0,101	1

\*p&lt;0,05, \*\*p&lt;0,01. n=260

Tablo 4

Grelin ve VKİ gruplarındaki diğer ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişken	Beta	%95 GA	p-değeri
Yaş	0,115	-4674,409, -358,105	0,022
Boy	0,868	0,142, - 6,473	0,041
Kilo	-1,584	10,295, 36,138	0,000
VKİ	1,112	-33,510, -7,929	0,002
Glukoz	-0,085	4,946, 75,993	0,026
Kolesterol	-0,719	-2,359, 0,282	0,123
Trigliserid	0,149	-6,916, -3,454	0,000
HDL-K	0,105	-0,850, 1,769	0,490
LDL-K	0,480	-0,830, 5,429	0,149
VLDL-K	0,122	2,689, 6,296	0,000
CRP	0,097	-3,878, 7,686	0,517
Kol/HDL-C	-0,054	-1,299, 12,349	0,112

Bağımlı değişken: Grelin. GA: Güven aralığı

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada dikkate alınması gereken bazı sınırlamalar vardır. Çalışma örnekleminde kadın ve erkek sayılarının az olması ve özellikle de VKİ gruplarındaki kadın, erkek sayısının birbirine yakın olmaması elde edilen sonuçları etkileyecektir. Ayrıca, çalışmamızda obezitede önemli rol oynayabilecek olan diyet alışkanlıkları, genetik bilgi ve sosyoekonomik faktörleri de dikkate almadık. Dahası, bu belirli bir kesit alanda bir kerelik yapılan bir ölçümdür ve obeziteki gerçeği

tam olarak temsil etmeyebilir. Bununla birlikte sonuçlar, kilo artışının serum karbonhidrat, lipid, inflamatuvar durum ve grelin hormonu ile ilişkilerine dair bazı kanıtlar sunarak insan obezitesinin patogenezi ışık tutacaktır.

Mideden beyne kanla taşınarak oreksijenik (iştah arttırıcı) etki gösterdiği için mide-beyin peptidi olarak da adlandırılan grelin hormonu, büyüme hormonu ve insülin salınımının yanı sıra glukoz metabolizmasını da düzenlemede önemli fizyolojik roller oynamaktadır.

Glukoz homeostazisinin sürdürülmesi, merkezi sinir sisteminin yanı sıra periferik dokularda glukoz seviyelerindeki değişiklikleri algılamasını da gerektirmektedir. Preprandial ve açlık dolaşımındaki açılmış grelin (12-14) ve hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHSR) gen ekspresyonunu (15) indüklemesi, grelin sisteminin azalan glukoz seviyelerini algılayabilmesi yoluyla merkezi bir mekanizmada rol oynadığını düşündürmektedir (16).

Grelın, büyüme hormonu-bağımlı yolların yanı sıra direkt olarak da glukoz metabolik yollarını etkilemektedir. Örneğin, şiddetli gıda kısıtlamasında, büyüme hormonunun grelin tarafından idame ettirilmesi, hayatta kalmak için gereken miktardaki glukoz seviyelerinin korunması için kritik öneme sahiptir. Öte yandan, grelinin pankreatik adacık işlevi üzerinde doğrudan etkileri vardır. Bu nedenle grelin, açlıkta fizyolojik cevabı bütünleştiren mekanizmanın bir parçasıdır (17).

On iki saatlik açlık sonunda sabah aç karnına yapılan açlık kan şekeri (glukoz) testlerinde ideal değer 70-99 mg/dL aralığı olarak kabul edilmektedir. Obez bireylerde kan glukoz seviyesinin yükselmesi, insülin direncinin gelişmesine ve ardından da tip 2 diyabete yol açmaktadır. Amerika Diyabet Derneği (ADA) prediyabetik durum için açlık plazma glukoz aralığını 100-125 mg/dL olarak tanımlamıştır (18).

Çalışmamızda VKİ kategorilerine göre yapılan sınıflandırmada, normal kilolu grup hariç diğer grupların açlık plazma glukoz seviyesi ortalamaları bu grupların prediyabetik evrede olduklarını göstermektedir (Tablo 2). Glukoz konsantrasyonları cinsiyete göre değerlendirildiğinde tüm VKİ'ye göre oluşturulan gruplarda her bir gruptaki erkek bireylerin glukoz seviyeleri kadınlarınkine göre yüksek bulunmuş olup morbid obez grubunda ise bu artış istatistiksel olarak da anlamlıdır ( $p=0,045$ ). Yapılan korelasyon analizinde ise tüm olguların glukoz seviyeleri ile VKİ arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir ( $p<0,05$ ,  $r=0,124$ ). Glukoz, grelin hormonu ile negatif olarak koreledir ( $r=-0,131$ ,  $p<0,05$ ).

Grelın sekresyonunun insülin ve glukoz metabolizması yoluyla adipoziteden etkilendiği rapor edilmiştir (19). Kemirgenlerde yapılan çalışmada grelin hormonunun, pankreas adacıklarından insülin sekresyonunu inhibe ettiği kanıtlanmış (19), insanlarda intravenöz (i.v.) insülin uygulaması ise grelin seviyelerinde düşüşe neden olmuştur (20). Çalışmamızda VKİ artışına bağlı olarak özellikle obez gruplarında normal kilolu gruba göre glukozda artma, grelinde ise azalma göze çarpmaktadır. Bu sonuçlardan biri grelinin insan obezitesinde azalmış olduğudur. Yapılan çalışmalar

da grelin bağımsız olarak insülin ve insülin direncinin hemostatik modellerle değerlendirilmesi (homeostasis model assesment-insulin resistance, HOMA-IR) ile ilişkili olduğu için yüksek insülin seviyelerine sebep olduğu ortaya koyulmuştur (21,23). Dolayısıyla, obezitede artan insülin direncinin sonucu olarak, glukoz seviyelerinde yükselme ve aynı zamanda grelinin downregülasyonu ile de grelin seviyelerinde azalma meydana gelmektedir.

Tablo 1 ve Tablo 2, çalışma grubumuzun özelliklerini göstermektedir. Cinsiyet dikkate alınmadığında, gruplar arasında plazma HDL-K ve VLDL-K düzeylerinde anlamlı fark olmamasına rağmen kolesterol ve LDL-K seviyelerinde anlamlı farklılıklar vardır. Çalışmamızda açlık grelin düzeylerinin basit korelasyon analizinde lipid metabolizması parametreleri ile yakından ilişkili olduğu (kolesterol:  $r=-0,259$ ,  $p<0,01$ ; trigliserid:  $-0,137$ ,  $p<0,05$ ), ancak grelin bağımlı değişken olarak regresyon modeline girildiğinde, lipid parametrelerinden sadece trigliserid ve VLDL-K'nin grelin ile bağımsız ilişkili olduğu bulunmuştur (sırasıyla,  $[\beta]=0,149$ ,  $p<0,0001$ ;  $[\beta]=0,122$ ,  $p<0,0001$ ). Çalışmamız grelinin, lipid metabolizmasını özellikle de trigliserid metabolizmasını doğrudan etkilediği yönünde önemli kanıtlar göstermesine rağmen, bu çalışmanın örneklem büyüklüğü ve kesitsel tasarımı göz önüne alındığında, obezite ile ilişkisinin ortaya koyulmasında daha prospektif fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Grelın düzeylerinin diyetle bağlı kilo kaybından sonra yükseldiği, çalışmalarda önerildiği gibi, vücut ağırlığını yansıtmada hangi mekanizmaların grelin düzeylerini etkilediği ve adipozite sinyali yolunda grelinin hangi mekanizma ile düzenlendiği bilinmemektedir. Vücut ağırlığı ile tamamen ilişkili olan aday düzenleyiciler glukoz ve lipid metabolizmasında yer alan çeşitli parametrelerdir. Bu çalışmada cinsiyet ayrımı yapılmadığında grelin düzeyleri kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir (Tablo 3). Diyabetik olmayan bireylerde, düşük glukoz seviyeleri genellikle daha yüksek insülin duyarlılığını yansıtır ve bu çalışmanın kesitsel tasarımı göz önüne alındığında, bu glukoz ölçümlerinin grelin seviyelerine nispeten veya bağımsız katkısı belirlenemez. Yapılan çalışmalarda insülinin, vücut yağlanmasının uzun süreli regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Grelın regülasyonunda insülinin rol oynadığı önceki gözlemlerle bağlantılı olarak, mevcut bulgular kilo değişimine karşı grelin yanıtlarının uzun-süreli arabuluculuğu için insülini lider bir aday olarak tanımlamaktadır (24,25).

HDL kolesterol, grelin seviyeleri ile ilişkili olması muhtemel olmayan bir değişken gibi görünebilir, ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada, grelinin HDL

partiküllerine bağlandığı ve HDL içeren lipid fraksiyonlarındaki varlığı ortaya koyulmuştur (25). Bu çalışmada toplam grelin (bağlı, bağlanmamış, açılmış ve açılmemiş) ölçümü yapılmış olup, özellikle kadınlarda grelin düzeylerinin ve HDL kolesterolünün negatif ilişkisinin bulunması, HDL partiküllerinin, grelinin dolaşımdaki taşıyıcıları olarak olası rolünü desteklememektedir. Fakat yinede erkek olguların HDL-K seviyeleri ile grelin seviyeleri arasında her ne kadar anlamlı seviyeye ulaşmasa da pozitif korelasyon bulunmuştur ( $r=0,134$ ,  $p=0,099$ ). Bu durumda, kadın ve erkek bireylerin obezite ile baş etme yeteneklerine veya obezite tedavilerine karşı verdikleri tepkilere göre değişiklik göstermesi muhtemeldir.

Çalışmamızda, grelin düzeylerini vücut ağırlığı ve VKİ ile negatif ilişkili bulduk (sırasıyla,  $r=-0,330$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,402$ ,  $p=0,001$ ) ve bu duruma ek olarak grelin bağımsız olarak VKİ ve kilo ile ilişkiliydi (sırasıyla,  $[\beta]=1,112$ ,  $p<0,01$ ;  $[\beta]=-1,584$ ,  $p=0,001$ ). Yapılan çalışmalar, plazma grelin düzeylerinin VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile negatif ilişkili olduğunu göstermektedir (26). Ayrıca obez hastalarda grelin salınımının azalması, uzun vadeli pozitif enerji dengesi için uyarlanabilir (adaptif) bir mekanizma olarak ifade edilmiştir (27).

Koroner hastalığı ve koroner kökenli ölümleri en iyi öngördüren risk faktörlerinden biri olan TK/HDL-K oranı VKİ gruplarında sırasıyla  $4,36\pm 1,29$ ,  $4,47\pm 0,98$ ,  $4,95\pm 1,37$  ve  $4,20\pm 1,12$  olarak bulundu. Erkek olgularda obez grubu en yüksek TK/HDL-K oranına ( $5,48\pm 1,21$ ) sahipti. Kadın olguların obez grubunda bu oran ise  $4,27\pm 1,12$  idi. Her iki cinsiyette de TK/HDL-K oranı obez grubunda en yüksek seviyeye ulaşmakta ve morbid obez grubunda düşüş göstermektedir. TEKHARF 2000 yılı kohortunda 30-69 yaşlı bireylerde bu oranın ortanca değeri kadın ve erkeklerde sırasıyla 5,18 ve 4,25 olarak bulunmuştur (28). Çalışmamızda sadece erkek ve kadın obez grupları TEKHARF 2000 yılı kohortunun TK/HDL-K oranı ortanca değerlerinin üzerinde bulunmuştur. Bu da tüm VKİ grupları içerisinde obez grubunda yer alan olguların en fazla koroner hastalık görülme riskine sahip grup olduğunu ve aynı zamanda muhtemelen alınan obezite tedavilerinin bu riski azalttığına işaret etmektedir.

CRP, iltihabi reaksiyonlar sırasında kanda miktarı artan ve başlıca karaciğer tarafından üretilen akut faz reaktanları adı verilen proteinlerden biridir (29). Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 mg/dL gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. İnflamasyon, infeksiyon ve travmalar, miyokard infarktüsü, stres, cerrahi veya neoplastik proliferasyon sonrası serum düzeyi dramatik olarak artmaktadır (30). Ayrıca sigara içimi, ileri

yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselmektedir ve inflamatuvar hastalıkların aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir belirteçtir (31).

CRP, interlökin-6 (IL-6)'ya yanıt olarak başlıca karaciğer tarafından üretilen inflamasyonun dolaşımsal bir göstergesidir. Akut enfeksiyöz ve sistemik inflamatuvar durumlarda çok yüksek CRP konsantrasyonları görülebilmektedir. Aşırı yağlanma artmış serum IL-6 ve CRP ile ilişkilendirilirken; daha yüksek CRP ve IL-6 seviyeleri ise adiposit hipertrofisi ile ilişkili bulunmaktadır (10). Dolaşımdaki CRP konsantrasyonları metabolik sendromlu yetişkinlerde daha yüksektir ve artmış CRP, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (32). Adipozite ve CRP arasındaki ilişki 10-11 yaş arası çocuklarda görülebilmekte olup, bu durum ilişkinin kronik hastalığa giden yoldaki en erken aşamalardan biri olduğunu düşündürmektedir. Obezitede inflamasyon süreci karmaşıktır ve inflamatuvar belirteçler arasında olası birden fazla etkileşim yolu vardır. Örneğin, IL-6 ile CRP ve IL-6 ile tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) konsantrasyonları arasında korelasyonlar görülmesine rağmen, CRP konsantrasyonları mutlaka TNF- $\alpha$  konsantrasyonları ile korelasyon göstermemektedir (33).

CRP konsantrasyonlarının ölçülmesi, muhtemelen obezitenin klinik olarak değerlendirilmesi açısından en yakın olan laboratuvar testidir. Çünkü CRP ölçümü standardize edilmiştir ve kullanılabilirliği yüksek bir belirteçtir. Ayrıca CRP konsantrasyonları adiposit disfonksiyonu ve sistemik sonuçları ile yakından ilişkilidir. Gerçekten de, enfeksiyon veya diğer sistemik inflamasyonun yokluğunda, CRP konsantrasyonları adiposit disfonksiyonunun dolaşımdaki bir biyo-belirleyicisi olarak yorumlanabilir. Ancak, CRP seviyelerinin klinik uygulaması ve daha da önemlisi sağlık sonuçları üzerindeki potansiyel etkileri, VKİ, bel çevresi, trigliserid ve HDL-K konsantrasyonları gibi diğer adipozite belirteçleri dikkate alındığında henüz belirlenmemiştir. Kardiyovasküler hastalık değerlendirmesinde CRP ölçümünün kullanımı için öneriler mevcut olmasına rağmen (31), adipozitenin metabolik sonuçlarının değerlendirilmesinde CRP ölçümünün kullanılması önemli olabileceği gibi daha fazla araştırmayı da gerektirmektedir.

Çalışmamızda CRP seviyeleri literatür incelememiz sonucunda elde ettiğimiz hedef değerler ( $<0,5$  mg/dL) baz alındığında tüm gruplarda yüksek seviyede bulundu. Normal kilolu gruptan morbid obez grubuna doğru gidildikçe görülen bu artış anlamlıdır (Tablo 2). Bu anlamlılık gruplar arasında da görülmektedir ( $p<0,05$ ). VKİ kategorilerine göre yapılan istatistiksel değerlen-

dirmede en yüksek CRP seviyesine sahip olan grup morbid obez grubudur. Morbid obez grubunun CRP seviyesindeki artışın diğer tüm grupların CRP seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Ayrıca obez grubunun CRP seviyeleri normal ve fazla kilolu grubun CRP seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Tablo 2). Cinsiyet ayrımına göre CRP seviyeleri değerlendirildiğinde tüm kadın ve erkek olgu gruplarında CRP seviyelerinin yüksek olduğu belirlendi. Cinsiyete göre grup içi değerlendirme yapıldığında normal kilolu grup hariç tüm grupların kadın olgularının CRP seviyeleri erkek olgularınkine göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda tek bir kohortta VKİ, glukoz, CRP ve lipid metabolizması parametrelerinin fenotiplemesini yaparak, grelin seviyelerini en iyi tahmin eden değişkenleri daha iyi şekilde karakterize etmeye çalıştık. Grelin seviyelerini, VKİ ile ters ilişkili olarak bulduk. Ancak bilgisayarlı tomografi ile ölçülen vücut kompozisyonu veya abdominal yağ dağılımı ile korelasyon göstereceği açık olmamasına rağmen grelinin, glukoz, trigliserid ve VLDL-K arasındaki bağımsız ilişkileri, grelinin VKİ ve yaş arasındaki tek değişkenli ilişkilerine kısmi olarak açıklık getirebilmektedir. İnsülin sinyalizasyonu, vücut ağırlığı ve grelin arasındaki ters ilişkiyi yöneten lider bir aday mekanizma gibi görünmektedir. Grelin ile ilgili yapılan çalışmalarda ki genel kanı, cinsiyet, postmenopozal durum (hormonal replasman dahil) ve fizyolojik aralıktaki kortizol düzeylerindeki değişiklikler, cinsiyet farklılığına bağlı hormonal değişiklikler, insanlarda grelin seviyelerini etkilemiyor gibi görünmektedir. Patolojik ve normal durumlarda grelin seviyelerini belirleme çalışmaları, grelin düzeylerindeki değişimlerin ortaya konulmasında karışıklıkları önlemek için insülin başta olmak üzere lipid ve karbohidrat belirteçlerinin yanı sıra iştah hormonlarının ölçümlerini de içermelidir.

### Teşekkür

Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimine finansal desteğinden dolayı teşekkür ederiz (Proje No: 4422YL2-15).

### Kaynaklar

- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res.* 1998;6:51S–209S.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–60.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409(6817):194–8.
- Nieminen P, Mustonen AM. Effects of peripheral ghrelin on the carbohydrate and lipid metabolism of the tundra vole (*Microtus oeconomus*). *Gen Comp Endocrinol.* 2004;138(2):182–7.
- Fagerberg B, Hultén LM, Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: The atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism.* 2003;52(11):1460–3.
- De Vriese C, Delpoite C. Ghrelin: A new peptide regulating growth hormone release and food intake. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2008;40:420–4.
- DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P, Meguid MM, Suzuki S, Inui A, et al. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology.* 2007;148(6):3004–12.
- Stevanović D, Nešić D, Milošević V, Starčević V, Severs WB. Consummatory behavior and metabolic indicators after central ghrelin injections in rats. *Regul Pept.* 2008;147(1–3):52–9.
- Higgins SC, Gueorguiev M, Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. *Annals of Medicine.* 2007;39:116–36.
- Park HS, Lee K-U, Kim YS, Park CY. Relationships between fasting plasma ghrelin levels and metabolic parameters in children and adolescents. *Metabolism.* 2005;54(7):925–9.
- Zhang W, Zhao L, Lin TR, Chai B, Fan Y, Gantz I, et al. Inhibition of adipogenesis by ghrelin. *Mol Biol Cell.* 2004;15(5):2484–91.
- Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Scherberg N, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: Relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):486–93.
- Van Der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews.* 2004;25:426–57.
- Zhao T-J, Liang G, Li RL, Xie X, Sleeman MW, Murphy AJ, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(16):7467–72.
- Kim MS, Yoon CY, Park KH, Shin CS, Park KS, Kim SY, et al. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *Neuroreport.* 2003;14(10):1317–20.
- Sun Y, Asnicar M, Smith RG. Central and peripheral roles of ghrelin on glucose homeostasis. *Neuroendocrinology.* 2007;86:215–28.
- Delhanty PJD, Van Der Lely AJ. Ghrelin and glucose homeostasis. *Peptides.* 2011;32:2309–18.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S14–80.
- Soriano-Guillén L, Barrios V, Martos G, Chouen J a, Campos-Barros A, Argente J. Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):119–21.
- Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhausl W, et al. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2003;52(0012-1797):1792–8.
- Papandreou D, Karavolias C, Arvaniti F, Kafenza E, Sidawi F. Fasting Ghrelin Levels Are Decreased in Obese Subjects and Are Significantly Related With Insulin Resistance and Body Mass Index. Open access Maced J Med Sci. 2017;5(6):699–702.
- Lucidi P, Murdolo G, Di Loreto C, De Cicco A, Parlanti N, Fannelli C, et al. Ghrelin is not necessary for adequate hormonal counterregulation of insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes.* 2002;51(10):2911–4.
- Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane W V., et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2003;284(2):E313–6.
- Porte D, Woods SC. Regulation of food intake and body weight by insulin. *Diabetologia.* 1981;20(1 Supplement):274–80.
- Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3997–4000.



26. Covasa M, Swartz T. The Role of Ghrelin in Eating Behaviour. in: Preedy VR, Watson RR, Martin CR (Eds), Handbook of Behavior, Food and Nutrition. Springer Science, New York, 2011, 175-188.
27. Sato T, Ida T, Nakamura Y, Shiimura Y, Kangawa K, Kojima M. Physiological roles of ghrelin on obesity. *Obesity Research and Clinical Practice*. 2014;8:e405-13.
28. Onat A, Yıldırım B, Erer B, Başar Ö, Çetinkaya A, Ceyhan K, Sansoy V. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 Mg Yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2014;29:334-343.
29. Bhutto IA, Baba T, Merges C, Juriasinghani V, McLeod DS, Luttly GA. C-reactive protein and complement factor H in aged human eyes and eyes with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(9):1323-30.
30. Cook DG, Mendall M a, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149(1):139-50.
31. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;349(9050):462-6.
32. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
33. Haddy N, Sass C, Drosch S, Zaiou M, Siest G, Ponthieux A, et al. IL-6, TNF- $\alpha$  and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: The STANISLAS cohort. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):277-83.

