



Diyabetik Obez Hastalarda Obezitenin Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (Hs-CRP) ile İlişkisi

Association Between Obesity and C-reactive Protein in Type 2 Diabetic Patients

Melek Başer, Osman Maviş, Rahime Özgür, Ali Abbas Özdemir, Ali Özkeskin, Ömer Küçükdemirci, Tayfun Elibol

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Obezite diğer hastalıkları da beraberinde getiren önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısı olan normal, fazla kilolu ve obez olguları ayırıp, obezitenin inflamatuvar bir belirteç olan Hs-CRP üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışma 2010 Mayıs ve 2010 Eylül ayları arasında Diyabet Polikliniği'mize başvuran 64'ü kadın, 65'i erkek tip 2 DM tanılı toplam 129 olgu üzerinde yapıldı. Çalışmaya vücut kitle indeksine (VKİ) göre sınıflandırılan 16 normal kilolu, 55 fazla kilolu, 58 obez toplam üç grup dahil edildi. Hs-CRP kemilüminesan immunoassay ile ölçüldü. Tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların VKİ durumuna göre Hs-CRP ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Normal kilolu olguların Hs-CRP düzeyleri obez olgulardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$), diğerleri arasında anlamlı fark yoktur. Yaşları, kolesterol parametreleri ve HbA1c arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. VKİ'ye göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). VKİ obez olan kadın olguların oranı VKİ fazla kilolu ve normal kilolu kadın olguların oranından anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Aynı şekilde VKİ fazla kilolu ve normal kilolu erkek olguların oranı vücut kitle indeksi obez olan erkek olguların oranından anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Sonuç: Normal kilolu olguların Hs-CRP düzeyleri obez olgulardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Hs-CRP düzeyi kilo artışıyla birlikte artış göstermiştir. (*Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 120-4*)

Anahtar Kelimeler: Obezite, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, vücut kitle indeksi, hemoglobin A1c

Abstract

Aim: Obesity is a major health problem causing major illnesses and diseases. In this study, we aimed to differentiate type 2 diabetic normal, overweight and obese people to investigate the relationship of obesity with C-reactive protein (Hs-CRP), an inflammatory identifier.

Methods: The study was conducted on a total of 129 patients (64 female, 65 male) with type 2 diabetes mellitus between May 2010 and September 2010. Study consisted of three groups, classified according to body mass; 16 normal weight, 55 overweight and 58 obese patient. Hs-CRP levels were measured by immunoassay chemiluminescence. All data were statistically analyzed.

Results: A significant difference in hs-CRP levels was determined between the groups ($p<0.05$). Hs-CRP levels in subjects with normal body weight were found to be significantly lower than in obese ones ($p<0.05$). There was no significant difference in age, cholesterol parameters and HbA1c between the groups. No significant difference was observed in BMI between genders ($p<0.05$). Based on BMI, the rate of obese women was considerably higher than the rate of overweight and normal women ($p<0.05$). Similarly, the rate of overweight and normal men was significantly higher than the rate of obese men ($p<0.05$).

Conclusion: Hs-CRP levels in people with normal body weight were confirmed to be significantly lower than those in obese people ($p<0.05$). Hs-CRP levels were observed to be increased with weight gain. (*The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 120-4*)

Key Words: Obesity, high sensitivity C-reactive protein, body mass index, hemoglobin A1c protein

Giriş

Günümüz insanının en önemli sağlık sorunlarından birihale gelen obezite, dünyadaki hızlı prevalans artışı ve

beraberinde getirdiği hastalık riskleri nedeniyle güncelliğini korumakta olan bir konudur. Besin maddelerinin çeşitliliği ve ulaşılabilirliğinin daha kolay hale gelmesiyle birlikte fazla

beslenme ve sedanter yaşam tarzı obezitenin yaygın hale gelmesine yol açmaktadır (1).

Obezite ile ilişkili tıbbi durumlar insülin direnci ve tip II diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, inme, uyku apnesi, safra kesesi hastalığı, hiperürisemi ve gut, osteoartrit ile erkeklerde kolon, rektum, prostat ve kadınlarda endometrium, meme ve safra kesesi gibi bazı kanser tiplerini içerir (2). Tip II DM hastalarının yaklaşık %80'inin obez olması nedeniyle obezitenin tip II DM için önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Obezite düşük derecede sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Obezlerde rezistin, adiponektin, grelin, leptin ve C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), TNF- α , fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Sitokin yapımı ile obeziteyle ilişkili insülin direnci arasındaki ilişki, yağ dokusu tarafından artmış IL-6 sekresyonu ile açıklanmaktadır. Plazma IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı ilişkisi çok güçlüdür ve oldukça belirgin bir ters orantı vardır.

CRP, insanlarda IL-6, IL-1 ve TNF- α dengesi sonucu üretilir. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,4).

Klinik laboratuvarlarda CRP ölçümlerinde kullanılan testlere göre, daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini ölçebilen, yüksek duyarlı (Hs-CRP) testlerin geliştirilmesi, inflamasyon düzeyi düşük olan hastaların da saptanabilmesine ve bu proteinin ateroskleroz gibi kronik hastalıkların inflamatuvar yapısının araştırılmasında giderek artan oranda kullanılmasına olanak sağlamıştır (5). Biz bu çalışmayla tip 2 DM'li 129 vakadan VKİ'ye göre normal, fazla kilolu ve obez üç grup oluşturularak obezitenin inflamatuvar bir gösterge olan Hs-CRP ve diğer biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız 2010 Mayıs ve 2010 Eylül ayları arasında Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden takipli, tip 2 DM tanılı 42 ile 75 yaşları arasında olan 65 erkek, 64 kadın 129 hasta üzerinde, ileri dönük olarak rutin muayene ve tetkikler yapılarak gerçekleştirildi. Çalışma için VKİ'ye göre sınıflandırılan normal kilolu (n=16), fazla kilolu (55), obez (n=58) vakalardan oluşan üç grup oluşturuldu. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, diyabet süreleri bakımından fark olmamasına dikkat edildi. Çalışmaya alınan olguların, sosyodemografik özellikleri, detaylı öyküleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar tetkikleri incelendi. Hs-CRP değerini etkileyen durumları olan hastalar çalışma dışı tutuldu (mukoza enfeksiyonları, miyokard infarktüsü, romatoid artrit ve diğer kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, seronegatif spondilartropatiler,

maligniteler, akut bakteriyel enfeksiyonlar, majör travma vs). VKİ 30 kg/m² ve üzeri olanlar obez, 25-29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 18,5-24,9 kg/m² olanlar normal olarak kabul edildi. Bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak, buradan bel/kalça oranı [BKO: bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm)] hesaplanmıştır. Biyokimyasal ve hormonal tetkik sonuçları en az 12 saatlik gece açlığı sonrası alındı, venöz kan örneklerinde enzimatik, kalorimetrik ve kemilüminesan immunoassay yöntemlerle Abbott Aeroset Otoanalizörde ve Immulite-1000 cihazında çalışıldı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, ortanca, frekans, oran) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında One-way ANOVA testi; post hoc değerlendirmelerde Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık p<0.05 düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma 2010 Mayıs ve 2010 Eylül ayları arasında Diyabet Polikliniği'mize başvuran 129 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 42 ile 75 yıl arasında olup, ortalama 55.81±8.1 idi. Çalışmaya katılan olguların %49.6'sı (n=64) kadın, %50.4'ü (n=65) erkektir (Tablo 1).

Olguların VKİ durumuna göre yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 1).

Olguların VKİ'ye göre Hs-CRP ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde ise; normal kilodaki olguların Hs-CRP düzeyleri obez olgularından anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p<0.05); diğerleri arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 1).

Gruplar arasında total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, VLDL ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 1).

Obez olgular cinsiyetleri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Obez olguların %69'u kadın iken, %31'i erkektir (Tablo 2).

Tartışma

Tip 2 DM prevalansı son 25 yıl içinde dramatik olarak artış göstermiştir. Bu artışın nedenlerinin başında tüm dünyada yaygınlaşan obezite gelmektedir.

Bugün tip 2 DM'den korunmak için en etkin yol, DM gelişimi için değiştirilebilir risk faktörlerinin başında gelen

Tablo 1. VKİ'ne göre demografik özelliklerin ve kolesterol parametrelerinin değerlendirilmesi

	VKİ			p
	Normal (n=16)	Fazla Kilolu (n=55)	Obez (n=58)	
	Ort±SD		Ort±SD	
Yaş (yıl)	57.56±8.76	55.82±8.99	55.33±7.15	0.627
Hs-CRP (Ortanca)	0.06±0.06 (0.04)	0.10±0.06 (0.08)	0.10±0.06 (0.09)	0.04*
Total Kolesterol (Ortanca)	197.94±34.94 (198.00)	195.49±44.32 (195.00)	192.86±43.25 (189.00)	0.820
LDL (Ortanca)	118.31±31.23 (118.00)	116.05±40.14 (114.00)	115.09±36.62 (115.00)	0.893
HDL (Ortanca)	49.85±16.19 (46.60)	42.90±10.99 (40.40)	42.96±9.76 (41.65)	0.230
Trigliserid (Ortanca)	150.31±65.89 (144.00)	183.33±92.75 (171.00)	179.16±87.55 (158.00)	0.545
VLDL (Ortanca)	29.81±13.20 (28.50)	36.55±16.51 (34.00)	37.36±18.13 (32.00)	0.362
	n (%) (n=16)	n (%) (n=42)	n (%) (n=86)	

One-way ANOVA Testi, Tukey HSD testi, Pearson ki-kare testi, *p<0.05

Tablo 2. VKİ'ne Göre Cinsiyetlerin Karşılaştırılması

		VKİ			p
		Normal (n=16)	Fazla Kilolu (n=55)	Obez (n=58)	
		Ort±SD		Ort±SD	
Cinsiyet	Kadın	6 (%37.5)	18 (%32.7)	40 (%69.0)	0.001*
	Erkek	10 (%62.5)	37 (%67.3)	18 (%31.0)	

One-way ANOVA Testi, Tukey HSD testi, Pearson ki-kare testi, *p<0.05

Tablo 3. VKİ'ne göre HbA1c oranlarının karşılaştırılması

		VKİ			p
		Normal (n=16)	Fazla kilolu (n=55)	Obez (n=58)	
		Ort±SD		Ort±SD	
HbA1c	≤6.5	7 (%43.8)	24 (%43.6)	29 (%50.0)	0.773
	>6.5	9 (%56.3)	31 (%56.4)	29 (%50.0)	

One-way ANOVA Testi, Tukey HSD testi, Pearson ki-kare testi, *p<0,05

ve komplikasyonları nedeniyle pek çok sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayan obezitenin önlenmesi ve tedavisidir (6). Obez olgularda insülin direncinde rol alan IL-6 ve CRP'de artış olduğu pek çok çalışma ile tanımlanmıştır (7-8). Kern ve ark. (7) yaptıkları çalışmada, VKİ 30-40 kg/m² olan obez kişilerle, sağlıklı zayıf (VKİ <25 kg/m²) olan kişilerin plazma IL-6 düzeylerini araştırmışlar,

VKİ yüksek olan obez kişilerde plazma IL-6 düzeylerini yüksek oranda bulmuşlardır. Bu da kanda Hs-CRP düzeylerinin artmış olarak bulunmasını açıklamaktadır.

İnsülin direncinde rol oynayabilecek yağ dokusu sekresyon ürünü olan IL-6, adipozitler ve yağ dokusu destek hücrelerini de içeren birçok hücre tarafından salgılanır .

Son zamanlarda serum CRP konsantrasyonunun yağ dokusu IL-6 salgısı ile düzenlendiği düşünülmektedir (9). Bastard ve ark.'nın (9) yaptıkları çalışmada serum CRP düzeyleri hem diyabetik hem diyabetik olmayan obezlerde (VKİ>30 kg/m²), sağlıklı olan zayıflara oranla artmış bulunmuştur. CRP serum konsantrasyonunun, VKİ ve açlık plazma insülin seviyesi ile belirgin olarak orantılı olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç, çalışmamızda Hs-CRP'yi etkileyebilecek diyabetik hastalar olmasına rağmen, obezitenin de başlı başına inflamasyonu tetiklediğini düşündürmektedir.(7,9,10-11).

Subkutan yağ dokusunun IL-6 salgıladığı gösterilmiştir ve bu sekresyon VKİ ile orantılıdır. Artan vücut kitle indeksi ile beraber inflamasyon mediyatörlerinin salınımı da artmakta ve bu gelişen sessiz inflamasyon obezitenin istenmeyen sonuçlarına neden olmaktadır (11). Bu bulgular obeziteye bağlı insülin direncinde IL-6'nın bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Obezlerde IL-6 düzeylerinin artmış olmasını açıklayabilecek muhtemel mekanizma; yağ dokusunun IL-6 üretilip salgılayabilme (12) özelliğine bağlanabilir. Ancak obez bireylerdeki yağ hücrelerinden artmış IL-6 üretiminin mekanizması henüz tam anlaşılammıştır. Araştırmamızda normal kilolu, fazla kilolu ve obez grupların, Hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında, obeziteyle Hs-CRP arasında anlamlı bir ilişki olduğu, kilo artışıyla birlikte Hs-CRP değerinin arttığı saptanmıştır ve literatürdeki pek çok çalışmanın sonucuyla aynı yöndedir (13).

Çalışmamız tip 2 DM tanılı vakaları kapsadığından, artmış Hs-CRP değerleri başlı başına diyabetin kendisinden ve başlamış bir aterosklerozun etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak kilo artışıyla, ister diyabetik olsun ister diyabetik olmasın Hs-CRP'nin arttığı pek çok çalışmayla gösterilmiştir (14). Yani Hs-CRP yüksek saptandığında, obezite de göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda olguların VKİ durumuna göre yaşları, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, trigliserid, VLDL-C ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, Hs-CRP ölçüm değerleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Normal kilodaki olguların

Hs-CRP düzeyleri obez olgulardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p<0.05); kilo artışıyla serum Hs-CRP düzeylerinde artış görülmüştür. Bu nedenle fazla kilolu ve obez bireyler, inflamasyonun tetiklediği risklerden zayıflayarak korunabilirler. Bu korunma daha genç yaşlarda başlarsa daha etkin bir koruma sağlayacağı aşikardır.

Bizim elde ettiğimiz sonuçlara paralel olarak, subklinik hastalık olasılığının düşük olduğu genç erişkinleri de kapsayan 16616 kişinin tarandığı Visser ve ark.'nın (15) geniş kapsamlı araştırmasında, obezlerde düşük düzeyli bir sistemik inflamasyon prevalansının, normal kilolu bireylere göre yüksek olduğu belirtilmiştir. Hem fazla kilolu hem de obez bireylerin CRP değerlerinin normal kilolu benzerlerine göre daha yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır. Artmış serum CRP konsantrasyonlarının, artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Orta yaşlı ve yaşlı kişilerde yapılan araştırmalarda da VKİ ve yüksek CRP konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (16).

Yudkin ve ark. (17) yaptıkları çalışmada, ortanca değeri 1.35 mg/mL olarak, yüksek ve düşük CRP konsantrasyonlu popülasyonu incelediklerinde, CRP düzeyleri yüksek olanların daha obez olduklarını belirtmişlerdir. Aynı zamanda araştırmalarında, CRP'nin insülin direnç parametreleri ve trigliseridler ile pozitif, HDL-C ile negatif bir ilişkisinin olduğunu göstermişler, CRP ile insülin direnci değişkenleri arasındaki güçlü ilişkiden yola çıkarak, insülin direncinde CRP'nin nedensel bir rol mü oynadığı, yoksa sadece akut faz reaksiyonu belirteci olarak mı görev aldığını araştırmışlardır. Çevresel faktörler, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, sigara gibi bir çok etken, kişinin Hs-CRP değerlerinin zaman içinde değişiklik gösterebilmesi ve yalancı pozitiflik olasılığı, bu testin değerlendirilmesinde sorun yaratan etkenlerdendir.

Lobner ve ark. (18), diyabet ve aterosklerozun patogeneğinde subklinik inflamasyonun rol oynadığını göstermişlerdir. Glukoz toleransındaki bozuklukların kronik inflamasyon reaksiyonları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Aynı şekilde Recasens ve ark. da (19) inflamasyon süreci ile diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Son veriler, insülin direnci olan obez vakalarda akut faz belirteçlerinin artmış olduğunu göstermektedir (20). Obezite, açlık plazma insülin düzeyi ve serum CRP düzeyleri arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (20-21). Yüksek serum CRP konsantrasyonları insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (20-22). Serum CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20-24).

McLaughlin ve ark.'nın (25) yaptıkları çalışmada ise, insülin direnci olan obez kişilerde CRP konsantrasyonunun yükseldiği ve kilo kaybına paralel olarak insülin direncinde düzelme ile beraber serum CRP düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Keskin ve ark. (26), obez ve obez olmayan bireylerde CRP düzeylerini diğer inflamasyon göstergeleri ile birlikte değerlendirmişler.

Toplam 114 sağlıklı birey alınmış ve Hs-CRP'nin kilo artışıyla birlikte yükseldiğini saptamışlardır. Bu sonuç bizim çalışmamızla aynı yöndedir.

Sonuç olarak, olguların VKİ durumuna göre Hs-CRP ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Obez olguların Hs-CRP düzeyleri normal kilolu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir. Gruplar arasında diyabetin regüle olup olmaması Hs-CRP'yi etkilememiş, bu da bizlere kilo artışının diyabetten bağımsız olarak Hs-CRP'yi etkilediğini düşündürmüştür. Özellikle genç yaşlarda başlayan fazla kilolardan kurtulma veya normal kiloyu idame ettirmenin, inflamasyonu azaltacağı ve ilerleyen yaşlarda inflamasyonun zemin hazırladığı birçok hastalıktan koruyacağı aşikardır.

Kaynaklar

1. Tanyolaç S, Çıkım AS. Hs-CRP levels and cardiovascular risk parameters in Turkish obese women. *Journal of Dialog in Endocrinology* 2012;9:21-6.
2. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Nutrition* 1999;15:89-90.
3. Huffman FG, Whisner S, Zarini GG, Nath S. Waist circumference and BMI in relation to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban Americans with and without type 2 diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:842-52.
4. Unek IT, Bayraktar F, Solmaz D, Ellidokuz H, SismanAR, Yuksel F, et al. The levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in normal weight, overweight and obese people. *Clin Med Res* 2010;8:89-95.
5. Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:966-71.
6. Benjamin SM, Valdez R, Vinicor F. Diabetes prevention. *N Engl J Med*. 2002;346:1829-30.
7. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:745-51.
8. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus *JAMA* 2001;286:327-34.
9. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
10. Cristhon MB, Nichols JE, Zhao Y, Bulun SE, and Simpson ER. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumor, breast cancer cells, and adipose stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996;118:215-20.
11. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med* 2003;61:194-212.
12. Fried SK, Bunkin DA, and Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):847-50.
13. Hancı T, Türkön H, Aydoğdu A, Yıldız Ö, Karademirci İ, Çoker I. Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein (HSCR) ve Obezite ilişkisi. *Journal of Turkish Clinical Biochemistry* 2012;10:1-7.
14. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:674-9.
15. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-35.
16. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, Ble A, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the In Chianti study. *Atherosclerosis* 2009;203:626-32.
17. Yudkin JS, Yajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K. High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease [letter]. *Diabetes Care* 1999;22:363-4.
18. Lobner K, Fuchtenbusch M. Inflammation and diabetes. *MMW Fortschr Med* 2004;146:32-3, 35-6.
19. Recasens M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Obesity and inflammation. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48:49-54.
20. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999;19:972-8.
21. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-214.
22. Lemieux I, Pascot A, et al. Elevated C-reactive protein, another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001;21:961-7.
23. Bastard JP, Grimaldi A, Jardel C, Porquet D, Bruckert E, Hainque B. A simple index of insulin resistance. *Diabetes Metab* 1997;23:87-8.
24. Ridker P. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-18.
25. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106:2908-12.
26. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005;25:636-41.