

Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein (HSCR)ve Obezite İlişkisi

Relation of High Sensitive C-reactive Protein (HSCR) and Obesity

Tuba Hancı* Hakan Türkön** Ayfer Çolak Aydoğdu**
Ömür Yıldız** İsmail Karademirci** Işıl Çoker**

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Ankara

**Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir

ÖZET

Amaç: Obezite çağımızın en önemli halk sağlığı sorunlarının başında gelmektedir. Bu çalışmada amacımız, vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlanan obez kişilerde inflamasyonun bir göstergesi olan hsCRP düzeylerini değerlendirerek, obeziteyle hsCRP arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 31 erkek 77 kadın olmak üzere 108 sağlıklı birey alındı. Vücut kitle indekslerine (VKİ) göre bireyler; 25 normal, 49 fazla kilolu ve 34 obez olmak üzere üç gruba ayrıldı. HsCRP düzeyleri kemilüminesan immunassay ile ölçüldü. Tüm bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: HsCRP için normal grup ile fazla kilolu grup arasında fark olmamasına rağmen (p=0.569) normal grupla obez grup arasında (p<0.001), fazla kilolu ile obez grup arasında (p=0.002) fark bulunmuştur. Tüm grupta HsCRP'nin insülin (r=0.274, p=0.004), VKİ (r=0.495, p<0.001) ve HOMA-IR (r=0.299, p=0.002) ile pozitif yönde korele olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Obez olmayan, fazla kilolu ve obez grupların hsCRP değerlerinin karşılaştırılması sonucu obezite ile hsCRP arasında anlamlı bir ilişki olduğu, kilo artışı ile birlikte hsCRP düzeyinin arttığı görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: C-reaktif protein, obezite, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Objective: Obesity is the leading public health problem in this century. In this study we aimed to evaluate the hsCRP levels which are the indicators of inflammation in obese people (defined with BMI) and assess the relation between obesity and hsCRP.

Materials and Methods: Study included 31 male and 77 female, totally 108 healthy individuals. According to body mass index (BMI) they were divided into 3 groups; 25 were in normal, 49 were in over-weighted and 34 were in obese group. HsCRP levels were measured with chemiluminescent immunometric assay. All results were evaluated statistically.

Results: HsCRP level difference was not significant between the normal and over-weighted groups (p=0.569), but levels were differed between the normal and obese groups (p<0.001), and between the over-weighted and obese groups (p=0.002). Insülin (r=0.274, p=0.004), BMI (r=0.495, p<0.001) and HOMA-IR (r=0.299, p=0.002) showed a positive correlation with HsCRP in all group.

Conclusion: When hsCRP levels of non-obese, over-weighted, and obese groups were compared, a significant relation was found between the hsCRP and obesity and also that hsCRP level increases in accordance with weight increase were demonstrated.

Key Words: C-reactive protein, obesity, body mass index

GİRİŞ

Vücutta fazla miktarda yağ birikmesi sonucu ortaya çıkan obezite yaşam kalitesini ve süresini olumsuz yönde etkileyen kronik bir hastalık olup gelişen dünyanın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), dislipidemi, kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar obezite ile doğrudan ilişkili hastalıkların bir kısmıdır. Genetik yatkınlık, bazı ilaçlar ve alınan kalori miktarının harcanan kalori miktarından fazla olması obezite etiolojisinde rol alan nedenlerdendir. Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlanmaktadır. Buna göre, 18.5-24.9 kg/m² arası değerler normal, 25-29.9 kg/m² arasındaki değerler fazla kilolu, ≥ 30 kg/m² olan değerler ise obez olarak tanımlanmaktadır (1). Obezite, adipoz dokudan kaynağını alan sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir. Beden yağ miktarı aşırı olan kişilerde adipoz doku tarafından büyük miktarlarda salgılanan Tümör Nekrozis Faktör-alfa ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinler, karaciğerde CRP üretimini uyararak kronik düşük düzeyde subklinik bir sistemik inflamasyonu tetikler (2,3).

CRP, inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Pnömonokok hücre duvarındaki c-polisakarit ile presipitasyon oluşturan CRP, 115000 dalton ağırlığında 5 subunitten oluşmuş bir polipeptittir. Klasik kompleman yolunun aktivasyonu ve fagositozun artışından sorumludur (4). Sağlıklı erişkinlerde serum ortalama CRP değeri 0.8 mg/L olup, %90'ında CRP konsantrasyonu 3mg/L'nin altında saptanmıştır (5). Klinik laboratuvarlarda CRP ölçümlerinde kullanılan testlere göre, daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini ölçebilen, yüksek duyarlıklı (hsCRP) 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 (6). Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) artışının normal referans aralığı içinde kalsa bile gelecekteki kardiyovasküler riskin ön habercisi olduğu düşünülmektedir (7). Sağlıklı erişkinlerde <1 , $1-3$, >3 mg/L hsCRP düzeylerinin, gelecekte kalp hastalığı gelişmesi açısından sırasıyla düşük, orta ve yüksek düzeydeki riski temsil ettikleri ileri sürülmektedir (8-10).

Çalışmamızda, vücut-kitle indekslerine göre grupladığımız sağlıklı bireylerin hsCRP seviyelerini ölçerek obezite ve hsCRP ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Tepecik Eğitim Hastanesi Biyokimya laboratuvarına OGTT yapılması için başvuran hastalardan OGTT sonucu normal olan 108 sağlıklı birey (31 erkek, 77 kadın) onayları alınarak dahil edildi. Hastalardan HT, DM, kronik hastalığı olanlar ve uzun süreli ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hastalarda sigara kullanımı sorgulandı ve günde beşten fazla sigara içenler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların boyu ve kilosu ölçülüp vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ: 18.5-24.9 kg/m² arası normal, 25-29.9 kg/m² arasındaki bireyler fazla kilolu, ≥ 30 kg/m² ve yukarısı olan bireyler ise obez olarak değerlendirildi. On iki saatlik açlık sonrası hastalardan vakumlu jelli tüplere venöz kan örnekleri alınıp 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra aynı gün biyokimyasal testler çalışıldı. HsCRP için ise serum örnekleri -20°C'de 1 ay saklandı.

Glukoz, kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol düzeyleri ölçümleri, aynı gün Olympus 2700 otoanalizöründe enzimatik metod ile ölçüldü. LDL kolesterol seviyesi, Friedewald formülü (LDL kolesterol = Total kolesterol – (HDL kolesterol + Trigliserid/5)) kullanılarak belirlendi. Açlık insülin düzeyi ve hsCRP ölçümü Immulite 2000 otoanalizöründe kemiluminesans yöntemiyle çalışıldı. Normal glukoz metabolizmasına sahip bireylerde insülin direnci, HOMA-IR (homeostasis model assessment) eşitliği ile açlık insülin ve glukoz konsantrasyonlarından hesaplandı (HOMA-IR= Açlık glukoz (mg/dL) x Açlık insülin düzeyi (µIU/mL)/405). HsCRP'nin detection limiti 0.1 mg/L, intra ve interassay %CV'leri sırasıyla %4 ve %8.7'dir.

İstatistiksel Değerlendirme

Parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği One-sample Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen insülin, HOMA-IR, HsCRP değerlerinin logaritması alındı. Gruplar arasında farklılığı belirlemek için Anova (tek yönlü varyans analizi) testi yapıldı. Farklılık bulunan değerlerde farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Scheffe analizi uygulandı. HsCRP ve VKİ'nin demografik ve biyokimyasal verilerle ilişkisi için Pearson korelasyon testi yapıldı.

BULGULAR

Obezite derecelerine göre demografik ve biyokimyasal veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Scheffe'ye göre yapıldığında; glukozda her üç grupta, insülinde normal ile fazla kilolu grup arasında fark olmamasına rağmen normal grupla obez grup arasında (p=0.003), fazla kilolu ve obez grup arasında (p=0.011) fark bulunmuştur. HOMA-IR için aynı şekilde normal ile obez grup arasında (p=0.004), fazla kilolu grup ile obez grup arasında (p=0.009) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kolesterol, trigliserit, HDL-C ve LDL-C gibi lipid parametreleri için gruplar arasında bir fark yoktur. HsCRP için normal grup ile fazla kilolu grup arasında fark (p=0.569) olmasına rağmen, normal grupla obez grup arasında (p<0.001), fazla kilolu grup ile obez grup arasında (p=0.002) fark bulundu.

HsCRP ile VKİ'nin diğer parametreler ile korelasyonu Tablo 2'de belirtilmiştir. HsCRP'nin insülin (r=0.274, p=0.004), VKİ (r=0.495, p<0.001) ve HOMA-IR (r=0.299, p=0.002) ile arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. VKİ ile de insülin (r=0.350, p<0.001), HOMA-IR (r=0.349 p<0.001) ve trigliserit (r=0.208, p=0.031) arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 1. Obezite derecelerine göre veriler.

	Normal N=25	Fazla kilolu N=49	Obez N=34	P
Cinsiyet (E/K)	7/18	15/34	9/25	0.918
Yaş	33.5 ± 13.6	41.1 ± 11.9	38.5 ± 13.3	0.06
VKI (kg/m ²)	22.2± 2.2	27.3 ± 1.5	35.8± 3.8	0.001
Glukoz (mg/dL)	101.0 ± 14.4	100.6 ± 16.5	99.8 ± 13.3	0.954
İnsülin (mU/L)	8.1 ± 4.9	9.7 ± 4.9	14.6 ± 10.1	0.001
HOMA-IR	2.0 ± 1.4	2.3 ± 1.2	3.5 ± 2.3	0.001
Kolesterol (mg/dL)	189 ± 42	197 ± 40	195.8 ± 35.5	0.716
Trigliserit (mg/dL)	111 ± 62	139 ± 77	140.3 ± 70.5	0.214
HDL-C (mg/dL)	51.0 ± 16.6	48.7 ± 12.8	47.1 ± 10.7	0.435
LDL-C (mg/dL)	114 ± 34	120 ± 28	120.8 ± 31.1	0.713
HsCRP (mg/L)	1.6 (0.2-8.7)	3.0 (0.3-20.5)	7.4 (0.2-39.6)	<0.0001

Tablo 2. HsCRP ve VKİ ile diğer parametreler arasındaki korelasyon sonuçları.

	hsCRP(mg/L)		VKİ(kg/m ²)	
	p	r	p	r
Yaş	0.572	0.055	0.114	0.153
Glukoz (mg/dL)	0.761	0.030	0.829	0.021
İnsülin (mU/L)	0.004	0.274*	<0.001	0.350*
VKİ (kg/m ²)	<0.001	0.495*		
HOMA-IR	0.002	0.299*	<0.001	0.349*
Kolesterol (mg/dL)	0.291	0.103	0.154	0.138
Trigliserit (mg/dL)	0.316	0.097	0.031	0.208*
HDL (mg/dL)	0.983	0.020	0.116	-0.152
LDL (mg/dL)	0.367	0.088	0.109	0.155

* p<0.05

TARTIŞMA

Obezite, ülkemizde ve dünyada hızla artmakta olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Besin maddelerinin çeşitliliği ve ulaşımının daha kolay hale gelmesiyle birlikte fazla beslenme ve sedanter yaşam tarzı obezitenin yaygın hale gelmesine yol açmaktadır (11). Adipoz dokunun metabolizmada aktif bir rol oynadığı anlaşılmış, damar endotelini ve glukoz ile lipid metabolizmalarını etkileyen maddeler (tümör nekrozis faktör-, interlökin-6, adiponektin, resistin) salgıladığı saptanmıştır (12). Artan vücut kitle indeksi ile beraber inflamasyon mediyatörlerinin salınımı da artmakta ve bu gelişen sessiz inflamasyon obezitenin istenmeyen sonuçlarına neden olmaktadır (13).

Obezite ile meydana gelen inflamasyon, insülin duyarlılığında değişme, endotelden adezyon moleküllerinin açığa çıkmasında artma, karaciğerde fibrinojen ve trombosit pıhtılaşma faktörü üretiminde artma gibi çeşitli mekanizmalar ile kardiyovasküler hastalık ve diyabet için sorumlu bir başlangıç faktörü olabilir. Obez kişilerde adipoz doku kaynaklı inflamatuvar sitokin salınımı artışına yanıt olarak CRP yükselmesi saptanmıştır (14). C-reaktif protein, sistemik inflamasyonun duyarlı fakat spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. Primer olarak karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz

proteini olan CRP'nin, aterosklerotik lezyonlar ve koroner arter düz kas hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir. Hepatositlerde CRP sentezi, transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyanılır. IL-1b artıncı etki eder. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir (15, 16). Çalışmalarda CRP'nin aterogenez bölgelerinde arteriyel intimada biriktiği ve aterogenezin tüm basamaklarında aktif olarak yer aldığı, endotel disfonksiyonu, aterosklerotik plak oluşumu, plağın destabilizasyonu ve sonuç olarak da plak rüptürü aşamalarına katıldığı gösterilmiştir. CRP ve köpük hücrelerin yağ çizgilerinde bulunması, CRP'nin köpük hücre oluşumunda yer aldığı fikrini desteklemektedir. Monositlerde in vitro ve in vivo olarak özel bir CRP reseptörü gösterilmiştir. CRP aterogenez sırasında monositlerin toplanması için temel rodedir (17, 18).

Aterosklerozun tüm aşamalarında inflamasyonun yer aldığının gösterilmesi CRP gibi inflamatuvar göstergelerin ölçülerek gelecekteki bir miyokard infarktüsü ve inme açısından damarsal riskin belirlenebilmesi yolunu açmıştır (19, 20). Obezite birtakım hastalık süreçlerinde primer etiyolojik faktördür. Birçok çalışmada obezitenin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Araştırmamızda normal kilolu, fazla kilolu ve obez grupların, hsCRP değerleri karşılaştırıldığında, obeziteyle hsCRP arasında anlamlı bir ilişki olduğu, kilo artışı ile birlikte hsCRP değerinin arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda akut ve kronik bir hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan alkol ve sigara tüketimi sınırlı olan gruplarda araştırma yapmamıza rağmen, seçtiğimiz yaş grubu nedeniyle, başlamış bir aterosklerozun etkileri de mümkün olabilir. Bizim sonuçlara benzer şekilde, subklinik hastalık olasılığının düşük olduğu genç erişkinleri de kapsayan 16616 kişinin tarandığı Visser ve ark. (21)'nin geniş kapsamlı çalışmasında, 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. Obez olgularda, metabolik sendromları olup olmamasından bağımsız olarak, obez olmayanlara göre belirgin şekilde yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır (22). Orta yaşlı ve yaşlı kişilerle yapılan çalışmalarda da VKİ ve yüksek CRP konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (23). Yudkin ve ark. (24) subkutan adipoz dokunun IL-6 salgıladığını saptamışlar, CRP düzeyleri ve IL-6 düzeyleriyle obezite ve kronik enfeksiyon ilişkilerini araştırmışlardır. Median değer olarak 1.35 µg/mL olarak, yüksek ve düşük CRP konsantrasyonlu popülasyonu incelediklerinde, CRP düzeyleri yüksek olanların daha obez olduklarını belirtmişlerdir.

Onat Tekharf çalışmasında obezitenin risk faktörleri açısından hipertansiyon ve sigara içiminden sonra HDL kolesterol düşüklüğü ile birlikte 3. sırada olduğunu, >30 kg/m² obezite olarak tanımlandığında 30 yaşını aşkın Türk erkeklerinin dörtte birinde (%25.2), kadınların da yarıya yakınında (%44.2) mevcut olduğunu belirtmiştir (25).

Obeziteye eşlik eden kronik hastalık sıklığının düşük olduğu çocukluk ve gençlik döneminde de inflamasyon göstergeleri araştırılmış, hsCRP'nin çocuklarda obezite için önemli bir marker olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda obezitenin azaltılabilmesi gelecekteki metabolik sendromları önlemede önemli yer tutacaktır. Obez olan ve olmayan çocuk ve gençlerde hsCRP düzeyleri ve bunların vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkileri belirlenmiş ve VKİ değeri arttıkça hsCRP konsantrasyonlarının da arttığı gösterilmiş ancak hsCRP ile diğer değişkenler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumludur (26, 27).

Çalışmamızda gruplar ile kolesterol, trigliserit, HDL-C ve LDL-C gibi lipid parametreleri arasında bir fark olmamasına rağmen, tüm çalışma grubunda trigliserit ve VKİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuş, obezite arttıkça trigliseritin arttığı görülmüştür. Yine çalışmamızda gruplar ile insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı bir fark ve tüm grupta pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur.

Yudkin ve ark. (24) çalışmalarında, CRP'nin insülin direnç parametreleri ve trigliseritler 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 birçok etken, kişinin hsCRP değerlerinin zaman içinde değişiklik gösterebilmesi ve yalancı pozitiflik olasılığı, bu testin değerlendirilmesinde sorun yaratan etkenlerdendir (16). HsCRP düzeyleri değerlendirilirken hastada VKİ'nin göz önüne alınması, yüksek düzeylerin obeziteden kaynaklanabileceğinin bilinmesi önemlidir.

Çalışmamızda hsCRP için normal grup ile fazla kilolu grup arasında fark bulunmazken, fazla kilolu grup ile obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. Fazla kilolu bireyler durumlarını koruyarak

veya zayıflayarak kendi lerini bekleyen olası risklerden korunabilirler. Obezite hsCRP bağlantısını saptadığımız bu çalışmamızda, kronik inflamasyonun aterosklozdaki rolü göz önüne alındığında, inflamatuvar bir belirteç olan hsCRP değerlerini düşürmenin önemi ortaya çıkmaktadır. Obezitenin daha çocuklukta önlenmesinin gerekliliği, bu inflamatuvar durumun erişkin dönemde ciddi sonuçlar ortaya çıkarmasına engel olabilir.

KAYNAKLAR

1. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 251S-209S.
2. 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(3): 842-52.
3. Unek IT, Bayraktar F, Solmaz D, Ellidokuz H, Sisman AR, 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(2): 89-95.
4. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279(47): 48487-90.
5. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46(7): 934-8.
6. 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(8): 966-71.
7. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312(7038): 1061-5.
8. Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003; 108(12): e81-5.
9. Yeh ET. High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2005; 28(9): 408-12.
10. Bugdayci G, Duzgun AP, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Importance of high-sensitivity CRP in elderly subjects with and without metabolic syndrome. *Turkish Journal of Geriatrics* 2005; 8(2): 57-60.
11. Tanyolaç S, Çıkım AS. Hs-CRP levels and cardiovascular risk parameters in Turkish obese women. *Journal of Dialog in Endocrinology* 2012; 9(1): 21-6.
12. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 813-23.
13. Keskin S, Sayalı E, Temeloğlu E, Ekizoğlu İ. Obesity and Inflammation. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25(5): 636-41.
14. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leao E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5): 477-80.
15. Yılmaz Y, Ongen Z. The importance of non-lipid risk factors: a review focusing on C-reactive protein. *Türk Kardiyol Dem Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37(4): 7-13.
16. Yıldırım A. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a new risk factor. *Türk Kardiyol Dem Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2005; 33(6): 360-71.
17. Verma S, Szmitko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(1): 29-36; quiz 58.
18. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2094-9.
19. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
20. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2005; 98(2): 199-206.
21. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282(22): 2131-5.
22. 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(5): 674-9.
23. 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 InChianti study. *Atherosclerosis* 2009; 203(2): 626-32.
24. Yudkin JS, Stehouwer CD, 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 Vasc Biol* 1999; 19(4): 972-8.

25. Onat A. The Impact of Obesity on Cardiovascular Diseases in Turkey. Türk Kardiyol Dem Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2003; 31(5): 279-89.
26. Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, Uchiyama M. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. Hypertens Res 2003; 26(7): 541-6.
27. Soriano-Guillen L, Hernandez-Garcia B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. Eur J Endocrinol 2008; 159(1): R1-4.

Yazışma adresi:

Dr. Hakan Türkön
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya, İzmir
Tel : 0462 771 51 28
E-posta: hakanturkon@gmail.com
