

Obezitenin Dolaşımdaki Galanın ve C-reaktif Protein Düzeyleri Üzerine Etkileri: Kesitsel Çalışma Sonuçları

Tuğba ÇETİNTÜRK¹, Eda EVGEN TULÜCEOĞLU² Ayşe BÜLBÜL¹, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU², Önder ÖZTÜRK³ ve Mustafa CALAPOĞLU^{1*}

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 32260, Isparta.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, 32260, Isparta

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, 32260, Isparta

*Sorumlu iletişim yazarı: mustafacalapoglu@sdu.edu.tr; Tel.: +90-246-211-4260)

Özet

Galanin (GAL), obezitenin yanı sıra lipid ve glukoz anormallikleri gibi yetişkin dönem hastalıklarında rol oynayan, dokuya spesifik olarak ifade edilen bir nöropeptiddir. Bu çalışmanın amacı erişkinlerde galaninin serum düzeylerini ve obezite ile ilişkisini araştırmaktır. Bu kesitsel çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları Merkezi'ne ve Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarı'na başvuran 109 kadın ve 152 erkek olmak üzere toplam 261 gönüllü bireyden oluşmaktadır. Vücut kitle indekslerine (VKİ) göre, hastalar dört kategoriye ayrıldı: normal vücut ağırlığı (<24,9 kg/m²), fazla kilolu (25–29,9 kg/m²), obez (30–39,9 kg/m²) ve morbid obez (>40 kg/m²). Bireylere ait plazma numuneleri, ticari olarak temin edilebilen analitik sistemler kullanılarak her bir plazma parametresi için analiz edildi. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, her iki cinsiyette de serum GAL düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ) ile anlamlı derecede pozitif korelasyonlar gösterdiğini ortaya koymuştur. Morbid obez bireylerde galanin düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Serum GAL düzeyleri aynı zamanda C-reaktif protein (CRP) ile de pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışma ile CRP ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, obez olgularda galaninin uygun olmayan plazma konsantrasyonlarının kilo artışının sonucu olabileceğini veya obezitenin patogeneğinde yer alan birçok faktörden biri olabileceğini göstermektedir. Obezite, yüksek CRP seviyeleri ile de ilişkilidir. Obezitenin artmış CRP seviyeleri ile pozitif ilişkisi, CRP düzeylerindeki yükselmeleri önlemek için obeziteyi azaltmanın önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Galanin, Obezite, C-reaktif protein, Vücut kitle indeksi.

Influences of Obesity on Circulating Galanin and C-Reactive Protein Concentrations: Results of a Cross-Sectional Study

Abstract

Galanin (GAL) is a neuropeptide which that is expressed in a tissue specific manner and has been implicated in adult onset diseases such as obesity and lipid and glucose abnormalities. The objective of this study was to investigate the serum levels of GAL and their relationship with obesity in adults. This cross-sectional study included both men and women (total n=261; n=109 women and n=152 men) who applied to the Sleep Disorder Center of Medicine Faculty of Süleyman Demirel University and Sleep Laboratory of Chest Disease Polyclinic of Isparta Gülkent Hospital. According to their body mass index (BMI), subjects were grouped into four categories: normal body weight (<24.9 kg/m²), overweight (25–29.9 kg/m²), obese group 30–39.9 kg/m²) and morbid obese (≥ 40 kg/m²). Plasma samples from subjects were assayed for each plasma parameter using commercially available analytic systems. The results of this study include that serum GAL levels showed a significantly positive correlation with body mass index (BMI) in both genders. In morbidly obese individuals, galanin levels were significantly higher when compared to other groups. Serum GAL levels were also positively correlated with C-reactive protein (CRP). In present study, we found that *there is a significant positive correlation of BMI with CRP*. Our results indicate that inappropriate plasma concentrations of galanin in obese subjects may be a consequence of their weight status, or could be one of many factors involved in the pathogenesis of obesity. Obesity is associated with elevated levels of CRP. The positive associations of obesity with elevated CRP levels suggest the importance of reducing obesity to prevent elevations in CRP levels.

Keywords: Galanin, Obesity, C-reactive protein, Body mass index

1 Giriş

Obezite ve "aşırı kilo" prevalansının artması yüksek kolesterol, hiperlipidemi, tip 2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon dâhil olmak üzere birçok metabolik komplikasyonlara neden olmasından dolayı önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Roberto ve ark.,2015). Obezitenin önlenmesi ve tedavi edilmesi, obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisi için son derece önemlidir. Obezite hastalığının patofizyolojisini ortaya koymak üzere yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, obezitenin kesin moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolayısıyla, obezitenin veya obezite ile ilişkili olan komplikasyonların moleküler mekanizmalarının kesin olarak ortaya koyulabilmesi için acilen daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Beyin ve adipoz dokudaki çeşitli peptidler, obezitenin gelişimini öngörmede potansiyel biyobelirteçler olarak tanımlanmışlardır (Fang ve ark., 2012). Deneysel kanıtlar galanin (GAL) nöropeptidinin hayvanların beslenme davranışı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir (Fang ve ark., 2014). 29/30 aminoasitlik bir peptid olan GAL, merkezi ve periferik sinir sistemleri ve diğer dokularda yaygın olarak dağılım göstermektedir (Lang ve ark., 2015). Yüksek yağ içermesine rağmen yüksek karbonhidrat veya protein içermeyen bir diyetle beslenen sıçanların hipotalamik galanin düzeylerinde belirgin bir artış (Leibowitz ve

ark., 1998), yağ asidi metabolizmasının inhibisyonu ve anterior paraventricüler nükleus (PVN)'de galanin ifadesinde ise azalma gözlenmiştir. Bu veriler galanin üretiminin yağ asidi metabolizmasına ilişkin sinyallerle düzenlendiğini düşündürmektedir (Leibowitz ve ark., 2004). GAL uygulaması, gıda alımını ve yağ tercihinin artırılabilir ve enerji metabolizmasını azaltabilir. Bu da obezite, dislipidemi ve metabolik sendrom gelişimi için artmış risk ile sonuçlanabilmektedir (Fang ve ark., 2012). Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde galaninin üstlendiği bu roller, hipotalamik nöronal devrelerdeki GAL1 üzerinden gerçekleşmektedir (Fang ve ark., 2012). Homozigot galanin transgenik C57BL/6J farelerde daha az enerji harcanması ve vücut ağırlığında artma görülmüştür (Poritsanos ve ark., 2009). Ayrıca gestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda GAL konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Fang ve ark., 2013).

CRP, özellikle sistemik inflamasyon bulgularının doğrudan enfeksiyona bağlı olduğu durumları değerlendirmek için klinik uygulamada sıklıkla başvuru bir belirteçtir (Leibowitz ve ark., 2004). CRP'nin aynı zamanda metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkili bir belirteç olduğu da bilinmektedir (Danesh ve ark., 1998). Obezite, C-reaktif protein (CRP) ve diğer interlökinler ve sitokinler gibi sistemik akut faz proteinlerinin dolaşımdaki seviyelerinde artış ile karakterize edilen düşük dereceli kronik inflamatuvar bir durum olarak da tanımlanabilmektedir (Dalmas ve ark., 2011). Choi ve arkadaşları, CRP ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif korelasyon olduğu ileri sürülmesine rağmen (Choi ve ark., 2013), obezite derecelerine göre gruplandırılan hastalardaki CRP seviyeleri henüz doğrulanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, Isparta bölgesinde vücut kitle indekslerine göre kategorize edilen erişkinlerde galanin ve CRP'nin obezite ile ilişkilerinin araştırılmasıdır.

2 Materyal ve Metod

2.1 Çalışma Dizayını ve Örneklem

Çalışma, kesitsel ilişkilendirme çalışması olarak planlandı. Çalışma grubu 20 ila 59 yaş aralığındaki gönüllü 261 kişiden oluşturuldu.

Bu çalışmada, Etik kurulun 09.07.2015 tarih ve 139 sayılı karar onayı sonrasında, örneklem SDÜ Tıp Fakültesi ve Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Göğüs hastalıkları Uyku Laboratuvarına başvuran hastalardan oluşturuldu. Uyku laboratuvarına başvuran hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra rutin tetkik olarak alınan kanlarından elde edilen serumlar kullanıldı.

2.2 Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya dâhil edilen hastaların boy ve kilo değerleri kaydedildi. Boy ve kilo oranları kullanılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) kg/m^2 (kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi) formülü ile hesaplandı. Çalışmaya katılan kişiler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün obezite sınıflamasına göre; VKİ değerleri 18,5-24,9 kg/m^2 arasında olan bireyler normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m^2 arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0-39,9 arasında olan bireyler obez ve ≥ 40 'dan büyük olan bireyler morbid obez grubu olarak sınıflandırıldı.

2.3 Biyokimyasal Analizler

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah alındı. Separatör jel içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum kısmı ayrıldı. Serum örnekleri biyokimyasal analizler için analiz zamanına kadar -20°C 'de saklandı. Serum CRP seviyeleri nefelometrik metod, (BN2 autoanalyser SIEMENS Diagnostic System) ile ölçüldü. Galanin düzeyleri ticari ELISA kiti (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, USA) kullanılarak kitin öngördüğü protokole göre belirlendi.

2.4 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı ile yapıldı (software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows™, versiyon 11.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Veriler ortalama (X) ve Standart sapma (SD) olarak ifade edildi. VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların cinsiyete göre grup içi değerlendirmeleri 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. Grup içi karşılaştırmalar bağımsız iki örnek t testi ile belirlendi. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, değişkenlerin galanin konsantrasyonları üzerindeki etkisi, çoklu doğrusal regresyon analizi ile yapıldı. Regresyon modelinde galanin bağımlı değişken olarak, ağırlık, yaş, kilo, CRP ve VKİ bağımsız değişkenler olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ kabul edildi.

3 Bulgular

Çalışma, 53 (% 20,31) normal kilolu, 67 (% 25,67) fazla kilolu, 95 (% 36,40) obez ve 49 (% 17,62) morbid obez olmak üzere toplam 261 birey ile oluşturulmuştur. Olguların VKİ değerleri göz önüne alınarak cinsiyete göre yapılan gruplandırmada normal kilolu grupta 33 erkek, 20 kadın; fazla kilolu grupta 49 erkek, 18 kadın; obez grupta 49 erkek, 46 kadın; morbid obez grupta 21 erkek, 25 kadın olmak üzere toplam 152 erkek ve 109 kadın birey vardır.

Çalışmaya dâhil edilen bireylerin cinsiyete göre demografik ve antropometrik karakteristikleri Tablo 1' de verilmiştir. Tablo 1'e göre aynı grupta yer alan erkek ve kadınlar yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde cinsiyet farklılığına bağlı olarak sadece fazla kilolu ve obez gruptaki bireylerin yaş ortalamalarında anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p > 0,05$). Örneklemi oluşturan bireylerin kilo ve boy değişkenleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde grup içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Tablo 1. VKİ kategorilerindeki olguların demografik ve antropometrik ölçüm değerleri

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (K=20; E=33)	Fazla Kilolu (K=18; E=49)	Obez (K=46; E=49)	Morbid Obez (K=25; E=21)	P ¹
Yaş (yıl)	Kadın	44,40±11,92	47,89±9,85	47,47±6,67	46,18±6,24	0,414
	Erkek	43,33±10,71	41,71±8,77	43,67±8,73	46,66±8,32	0,328
	Toplam	44,11±10,50	43,37±9,33	45,51±8,00	45,72±6,79	0,358
Boy (cm)	Kadın	162,80±9,62	158,11±7,47	159,24±6,89	159,09±5,54	0,196
	Erkek	177,33±7,75	172,59±5,71	170,65±7,06	171,00±5,48	0,001
	Toplam	171,35±10,27	168,70±8,90	165,12±9,00	165,04±8,08	<0,001
Kilo (kg)	Kadın	62,00±10,37	68,44±7,97	87,96±9,97	108,64±10,82	<0,001
	Erkek	74,33±3,74	83,28±7,10	98,47±11,06	126,11±6,85	<0,001
	Toplam	69,62±8,78	79,29±9,80	93,37±11,74	117,50±12,23	<0,001
VKİ (kg/m ²)	Kadın	23,22±1,21	27,30±1,43	34,76±3,01	42,85±2,30	<0,001
	Erkek	23,68±1,46	27,93±1,37	33,82±2,64	43,13±1,78	<0,001
	Toplam	23,62±1,27	27,76±1,39	34,30±2,85	43,05±2,10	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir. ¹ Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri.

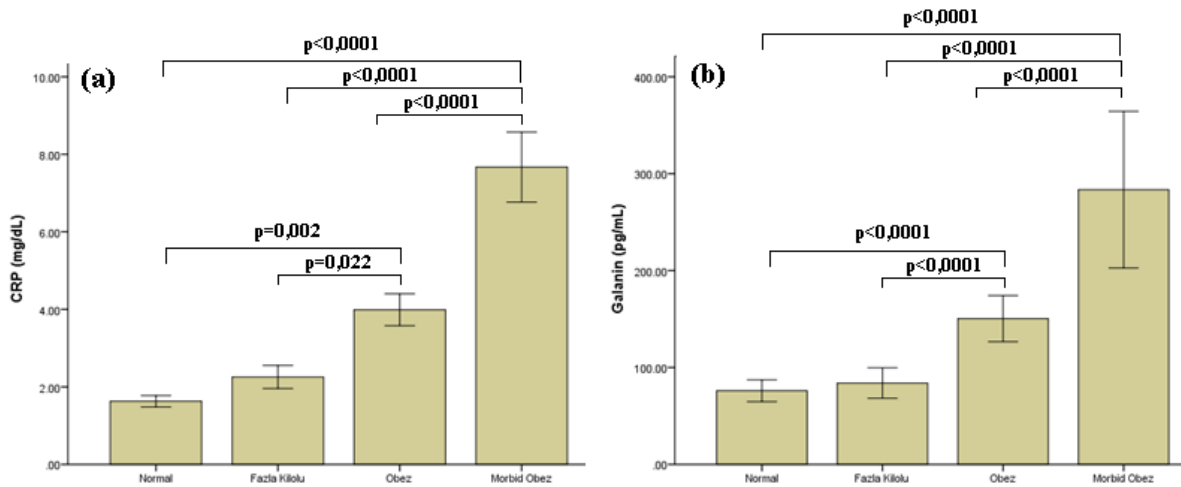
Vücut kitle indeksi kategorilerine göre olguların CRP seviyelerinin karşılaştırıldığında en yüksek CRP seviyelerine sahip olan grup morbid obez grubudur. Hem morbid obez ve hem de obez grubun CRP seviyelerindeki artış diğer tüm grupların CRP seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Ayrıca normal kilolu grup ile obez ve morbid obez grupları arasında, fazla kilolu grup ile obez ve morbid obez grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaktadır (p<0,05).

Tablo 2. VKİ kategorilerinin biyokimyasal ölçüm verileri ve ANOVA p değerleri

Değişken	Cinsiyet	Normal Kilolu (K=20; E=33)	Fazla Kilolu (K=18; E=49)	Obez (K=46; E=49)	Morbid Obez (K=25; E=21)	P ¹
CRP (mg/dL)	Kadın	1,46±0,94	2,47±2,43	4,56±4,06*	7,75±6,25***	<0,001
	Erkek	1,73±1,44	2,17±2,46	3,50±3,97	7,57±6,12***	<0,001
	Toplam	1,63±1,09	2,22±2,45	4,05±4,01**	7,51±6,29***	<0,001
Galanin (pg/mL)	Kadın	76,13±6,82	84,11±6,89	149,04±12,58	281,23±45,58	<0,001
	Erkek	76,12±6,82	83,88±8,31	151,71±11,21	286,12±34,21	<0,001
	Toplam	76,03±5,61	83,95±7,86	150,42±11,91	283,47±40,43	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir. ¹ Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. * <0,05, ** <0,001, *** <0,0001; normal kilolu gruba göre karşılaştırmalardır (Tukey post hoc testi).

VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların galanin seviyeleri ortalamaları normal kilolu < fazla kilolu < obez < morbid obez şeklinde sıralanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede sadece normal kilolu grup ile fazla kilolu grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,108). Vücut kitle indeksine göre oluşturulan grupların biyokimyasal parametrelerin gruplara ve cinsiyete göre ölçüm değerleri ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 2'de ve grafiksel görünümü ise Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. VKİ gruplarına göre CRP (a) ve galanin (b) değerleri. Tüm sütunlar ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir.

VKİ kategorilerine göre gruplandırılan kadın olguların galanin seviyeleri incelendiğinde normal kilolu gruptan morbid obez gruba gidildikçe bir artış görülmekte ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır (p<0,05). Ayrıca fazla kilolu grup ile obez ve morbid obez grup arasında da istatistiksel anlamlılık bulunmaktadır.

Erkek olguların CRP seviyeleri incelendiğinde normal kilolu gruptan morbid obez gruba gidildikçe artış göstermekte ve bu artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Ayrıca morbid obez grup diğer tüm gruplardan anlamlı olarak farklıdır ($p<0,05$).

Vücut kitle indeksi kategorilerine göre erkek olguların galanin seviyeleri incelendiğinde normal kilolu < fazla kilolu < obez < morbid obez şeklinde sıralanmış ve bu sıralama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda normal kilolu ile obez ve morbid obez gruplar arasında, fazla kilolu ile obez ve morbid obez arasında istatistiksel anlamlılıklar bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 2).

Açlık plazma galanin düzeyleri, BMI ($r = 0,895$, $p < 0,001$), CRP seviyeleri ($r = 0,483$, $p < 0,001$) ve kilo ($r = 0,799$, $P < 0,001$) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Galanin ve yaş arasında ise korelasyon bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmada kullanılan değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları (Pearson korelasyonu)

	Yaş	Boy	Kilo	VKİ	CRP	Galanin
Yaş	1					
Boy	-.287**	1				
Kilo	-.021	.259**	1			
VKİ	.127*	-.234**	.872**	1		
CRP	.087	-.115	.418**	.485**	1	
Galanin	.100	-.179**	.799**	.895**	.483**	1

* $p<0,05$, ** $p<0,01$. n=261

Yapılan çoklu regresyon analizinde galanin nöropeptidi bağımlı değişken olarak alındığında, galaninden bağımsız olarak VKİ ile CRP arasında ilişkili olduğu bulunmuştur (sırasıyla, $[\beta]=0,550$, $p<0,025$; $[\beta]=0,556$, $p=0,036$) (Tablo 4).

Tablo 4. Galanin ve VKİ gruplarındaki diğer ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişken	Beta	%95 GA	P
Yaş	-0,005	-0,535, -0,447	0,860
Boy	-0,128	-2,966, -0,912	0,298
Kilo	0,325	-0,613, -3,168	0,185
VKİ	0,550	0,773, -11,322	0,025*
CRP	0,556	0,079, -2,266	0,036*

Bağımlı değişken: Galanin. GA: Güven aralığı

* $p < 0,05$

4 Sonuç ve Tartışma

Çalışmamızda örneklemi oluşturan yetişkin bireylerin VKİ değerlerine göre gruplandırılması DSÖ'nün yetişkinler için öngördüğü obezite sınıflandırmasına göre yapılmıştır. Çalışmada normalalti (zayıf, $VKİ<18,5$) grubu için yeterli örnek sayısına ulaşılamadığından çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen bireylerin tıbbi öyküleri ve tedaviye yönelik uygulamaları sorgulanmamıştır. Yaptığımız çalışmada örneklemi oluşturan bireylerin sadece demografik verileri ve antropometrik ölçümleri göz önüne alınarak obeziteyi tanımlama ve maruziyet ile sonuç arasındaki ilişkinin ortaya koyulması hedeflenmiştir.

Yağ dokusu önceleri sadece pasif yağ deposu olarak düşünülmüş olmasına rağmen günümüzde metabolizmada aktif rol oynadığı bilinmektedir. İnterlökin 6 (IL-6) insan yağ dokusunda ifade edilen ve yeni keşfedilen pro-inflamatuar sitokinlerden biridir. Ayrıca, sağlıklı insanların adiipoz dokusunda üretilen IL-6 dolaşıma da salgılanmaktadır. Adiipoz dokunun, in vivo olarak sistemik IL-6'nın yaklaşık % 25'ini ürettiği tahmin edilmektedir ve IL-6 üretimi subkutanöz yağla kıyasla visseral adiipozite ile daha fazla ilişkilidir (Pearson ve ark., 2003). Yağ dokusundan IL-6 salınımı, karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini artırmasının yanı sıra obezitede düşük dereceli sistemik iltihaplanmaya da yol açmaktadır (Fried ve Bunkin, 1998).

CRP, IL-6'ya yanıt olarak başlıca karaciğer tarafından üretilen inflamasyonun dolaşımsal bir belirteçidir. Akut enfeksiyöz ve sistemik inflamatuvar durumlarda çok yüksek CRP konsantrasyonları görülebilmektedir. Aşırı yağlanma, artmış serum IL-6 ve CRP (Park ve ark., 2005) ile ilişkili iken, daha yüksek CRP ve IL-6 seviyeleri de adiipoz hipertrofi ile ilişkilidir (Bahceci ve ark., 2007). Adiipozite ve CRP arasındaki ilişki 10-11 yaş arası çocuklarda görülebilmekte olup, bu durum ilişkinin kronik hastalığa giden yoldaki erken aşamalardan biri olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda CRP seviyeleri, literatür incelememiz sonucunda elde ettiğimiz hedef değerler ($<0,5$ mg/dL) baz alındığında tüm gruplarda yüksek seviyede bulunmuştur (Gumusdis, 1999). Normal kilolu ($1,63\pm 1,07$ mg/dL) gruptan morbid obez ($7,67\pm 6,12$ mg/dL) grubuna doğru gidildikçe yani VKİ artışına paralel olarak CRP seviyeleri de artmaktadır. Cinsiyet farklılığı gözetmeksizin yapılan istatistiksel değerlendirme de en yüksek CRP seviyesine sahip olan grup morbid obez ($7,67\pm 6,12$ mg/dL) grubudur. Morbid obez grubunun CRP seviyesindeki artış diğer tüm grupların CRP seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ayrıca ağır obez ($5,04\pm 4,04$ mg/dL) grubunun CRP seviyeleri de normal ($1,63\pm 1,07$ mg/dL) ve fazla kilolu ($2,25\pm 2,44$ mg/dL) grubun seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Cinsiyete göre grup içi değerlendirme yapıldığında normal kilolu grup hariç tüm grupların kadın olgularının CRP seviyeleri erkek olgularınkine göre yüksek bulunmasına rağmen anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Korelasyon analizi sonuçlarına göre CRP seviyeleri kilo, VKİ ve galanin ile anlamlı pozitif korelasyonlar göstermiştir (Tablo 3).

Bu sonuçlar, adiipoz dokunun, sistemik inflamasyona katkıda bulunan bir dizi faktörü salgılayan dinamik bir endokrin organ gibi davrandığını göstermektedir. CRP ve BMI arasında anlamlı ilişkinin görülmesi, daha önceki sonuçlarla uyumludur (Rexrode vd., 2003) ve VKİ'nin CRP konsantrasyonu ile yüksek seviyede ilişkili olması CRP'nin bir adiipozite parametresi olduğunu göstermektedir. Ayrıca CRP konsantrasyonları adiipoz disfonksiyonu ve sistemik sonuçları ile yakından ilişkili görünmektedir. Gerçekten de, enfeksiyon veya diğer sistemik inflamasyonun yokluğunda, CRP konsantrasyonları adiipoz disfonksiyonunun dolaşımdaki bir biyobelirleyicisi olarak yorumlanabilir. Kardiyovasküler hastalık değerlendirmesinde CRP ölçümünün kullanımı için öneriler mevcut

olmasına rağmen (Haddy ve ark., 2003), adipozitenin metabolik sonuçlarının değerlendirilmesinde CRP ölçümünün kullanılması önemli olabileceği gibi daha fazla araştırmayı da gerektirmektedir.

Galanin peptidi merkezi ve periferik sinir sisteminin yanı sıra diğer dokularda da yaygın olarak dağılım göstermektedir (Lang ve ark., 2015). Yüksek yağlı diyetle beslenen obeziteye yatkın olan sıçanların paraventricüler çekirdeğinde (PVN) GAL proteini ve mRNA konsantrasyonlarında artış görülmektedir. (Leibowitz ve ark., 1998;2004). GAL uygulaması, gıda alımını ve yağ tercihini artırırken enerji metabolizmasını yavaşlatması, obezite, dislipidemi ve metabolik sendrom gelişimi için artmış risk ile sonuçlanabilmektedir (Fang ve ark., 2012). Enerji metabolizmasını düzenlemede GAL'ın bu rolleri, hipotalamik nöronal devrelerdeki GAL1'i ile etkileşmesi ile gerçekleşmektedir (Fang ve ark., 2012). Homozigot galanın transgenik C57BL/6J farelerinde daha az enerji tüketimi ve vücut ağırlığında artış meydana gelmektedir (Poritsanos ve ark., 2009). Ayrıca gestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda GAL konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur (Fang ve ark., 2013). NPY ve galanın hiperfajiyi tetiklemesinin yanı sıra enerji tüketimini de merkezi ve periferik mekanizmalarla azaltmaktadırlar. Galanın, PVN ve medyan eminens yoluyla, yağ alımı üzerine hipotalamik düzeyde tercihen etkili olmaktadır. Galanın, östrojenlerin uyarıcı etkisine son derece duyarlıdır. Östrojen ve galanın arasındaki ilişki ergenlikten sonra yağ birikimi ile ilişkili olabilmektedir (Leibowitz, 1994).

Galanin, ilgili peptidleri keşfetmeye yönelik tekrarlanan çabalara rağmen, bilinen herhangi bir nöropeptid ailesinin bir üyesi olmayan bir nöropeptiddir. Bağirsaktan orijinal olarak izole edilen Galanın, 29 aminoasitlik C-terminali amidlenmiş (insanlarda amidlenmemiş, 30 aminoasit), yüksek oranda korunmuş nöroendokrin bir peptiddir. İlk 14 aminoasidi neredeyse tüm türlerde tamamen korunmuştur. İlk 16 N-terminal aminoasidi, besin tüketimini artırır ve galanın agonist aktiviteye sahip gibi görünmektedir (Smith ve ark., 1994). Galanın biliş/hafıza, duyuşal/ağrı işlenmesi, nörotransmitter/hormon salgılanması ve beslenme davranışı gibi çeşitli fizyolojik süreçleri modüle etmektedir (Leibowitz ve ark. 1998;2004).

Birçok açıdan, galanın bu inhibe edici etkileri, gama-aminobütirik asit (GABA) ve nöropeptid Y'ye (NPY) benzerdir. Galanın, beyin çeşitli bölgelerinde GABA, noradrenalin, 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve NPY ile birlikte bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar hipotalamik galanın (GAL) enerji ve besin dengesi, vücut ağırlığı regülasyonu, üreme, su dengesi ve nöroendokrin regülasyonu ile ilgili çeşitli fonksiyonlara sahip olduğunu düşündürmektedir (Leibowitz vd., 1998). Galanın akut merkezi uygulamasının yağ tüketimini artırdığı bildirilmiştir. (Rexrode ve ark., 2003).

Yaptığımız çalışmada, galanın normal kilolu grupta ($76,03 \pm 5,61$ pg/mL) en düşük seviyede iken, morbid obez grubunda en yüksek seviyeye ($283,47 \pm 40,43$ pg/mL) ulaştığı belirlenmiştir. Galanın seviyelerinin gruplara göre istatistiksel değerlendirmesi Tablo 2'de verilmiştir. Cinsiyet ayırımına göre galanın seviyeleri değerlendirildiğinde grup içi istatistiksel anlamlı farklılıklar görülmemiştir. Yapılan korelasyon analizinde galanın ile boy arasında negatif korelasyon ($r=0,179$, $p=0,01$) kilo, VKİ ve CRP seviyeleri arasında ise pozitif korelasyonlar gözlenmiştir (sırasıyla, $r=-0,799$, $p=0,01$; $r=-0,895$, $p=0,01$; $r=-0,483$, $p=0,01$). Ayrıca galanın bağımsız olarak CRP ve VKİ ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, periferik galanın seviyesinin insanlarda metabolik ve beslenme durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca VKİ ile galanın arasında gözlenen pozitif korelasyon galanın seviyelerindeki artışın adipozitedeki artışa bağlı olarak meydana gelebileceğini teyit etmektedir. Sonuç olarak, plazma galanın konsantrasyonları morbid obez, obez, fazla kilolu, normal kilolu olgularda karşılaştırılabilir görünmektedir. Bu durum, farklı beyin bölgelerindeki galanın değişikliklerinin genel dolaşımında saptanamayacağından ve peptidin çevresel kaynaklarının plazma seviyelerine katkıda bulunabileceğinden, yeme davranışının düzenlenmesinde galanın rolünü görmezlikten gelinemez hale getirmektedir. Adipozite ile artmış CRP düzeyleri arasındaki pozitif ilişki, sitokin düzeylerinde yükselmeleri önlemek için obezite ve viseral adipoziteyi azaltmanın önemini ortaya koymaktadır.

5 Kaynaklar

- Bahceci, M., Gokalp, D., Bahceci, S., Tuzcu, A., Atmaca, S., & Arikan, S. (2007). The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor A, Interleukin-6 and High Sensitivity C-Reactive protein levels. is Adipocyte Size Associated With Inflammation in Adults?. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30, 210-214.
- Bhutto, I. A., Baba, T., Merges, C., Juriasinghani, V., Mcleod, D. S., & Luty, G. A. (2011). C-Reactive Protein and Complement Factor H in Aged Human Eyes and Eyes with Age-Related Macular Degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 95, 1323-1330.
- Choi, J., Joseph, L., & Pilote, L. (2013). Obesity and C-Reactive Protein in Various Populations: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Obesity Reviews*, 14, 232-244.
- Dalmas, E., Rouault, C., Abdennour, M., Rovere, C., Rizkalla, S., Bar-Hen, A., & Poitou, C. (2011). Variations In circulating inflammatory factors are related to changes in calorie and carbohydrate intakes early in the course of surgery-induced weight reduction. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 94, 450-458.
- Danesh, J., Collins, R., Appleby, P., Peto, R. 1998. Association of Fibrinogen, C-Reactive Protein, Albumin, or Leukocyte Count with Coronary Heart Disease: Meta-Analyses of Prospective Studies. *Jama*, 279(1998), 1477-1482.
- Fang, P., Bo, P., Shi, M., Yu, M., & Zhang, Z. (2013). Circulating Galanin Levels are Increased in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Biochemistry*, 46, 831-833.
- Fang, P., Shi, M., Yu, M., Guo, L., Bo, P., & Zhang, Z. (2014). Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance. *Peptides*, 51, 9-14.
- Fang, P., Yu, M., Guo, L., Bo, P., Zhang, Z., & Shi, M. (2012). Galanin and its receptors: a novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides*, 36, 331-339.
- Fang, P., Yu, M., Shi, M., Zhang, Z., Sui, Y., Guo, L., & Bo, P. (2012). Galanin peptide family as a modulating target for contribution to metabolic syndrome. *General and Comparative Endocrinology*, 179, 115-120.
- Fried, S. K., Bunkin, D. A., & Greenberg, A. S. (1998). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 847-850.
- Gumusdis, G., & Doganavsargil E. (1999). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası.
- Haddy, N., Sass, C., Drosch, S., Zaiou, M., Siest, G., Ponthieux, A., & Visvikis, S. (2003). IL-6, TNF-A And Atherosclerosis risk indicators in A Healthy Family Population: The STANISLAS Cohort. *Atherosclerosis*, 170, 277-283.

- Lang, R., Gundlach, A. L., Holmes, F. E., Hobson, S. A., Wynick, D., Hökfelt, T., & Kofler, B. (2015). Physiology, Signaling, And Pharmacology Of Galanin Peptides And Receptors: Three Decades Of Emerging Diversity. *Pharmacological Reviews*, 67, 118-175.
- Leibowitz, S. F., Akabayashi, A., & Wang, J. (1998). Obesity on a High-Fat Diet: Role of Hypothalamic Galanin in Neurons of the Anterior Paraventricular Nucleus Projecting to the Median Eminence. *Journal of Neuroscience*, 18, 2709-2719.
- Leibowitz, S. F. (1994). Possible contribution of Brain Peptides to the Development of Eating Disorders and Obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18, (suppl 2, abstr).
- Leibowitz, S. F., Dourmashkin, J. T., Chang, G. Q., Hill, J. O., Gayles, E. C., Fried, S. K., & Wang, J. (2004). Acute high-fat diet paradigms link galanin to triglycerides and their transport and metabolism in muscle. *Brain Research*, 1008, 168-178.
- Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69, 29-35.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., & Rifai, N. (2003). 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*, 107, 499-511.
- Poritsanos, N. J., Mizuno, T. M., Lautatzis, M. E., & Vrontakis, M. (2009). Chronic Increase of Circulating Galanin Levels Induces Obesity and Marked Alterations in Lipid Metabolism Similar to Metabolic Syndrome. *International Journal of Obesity*, 33, 1381.
- Rexrode, K. M., Pradhan, A., Manson, J. E., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2003). Relationship of Total and Abdominal Adiposity with CRP and IL-6 in Women. *Annals of Epidemiology*, 13, 674-682.
- Roberto, C. A., Swinburn, B., Hawkes, C., Huang, T. T., Costa, S. A., Ashe, M., & Brownell, K. D. (2015). Patchy progress on obesity prevention: Emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *The Lancet*, 385, 2400-2409.
- Smith, B. K., York, D. A., & Bray, G. A. (1994). Chronic cerebroventricular galanin does not induce sustained hyperphagia or obesity. *Peptides*, 15, 1267-1272.

Extended Abstract

Galanin gene is located at chromosome 11q13.3 and encodes a neuroendocrine peptide that is widely expressed in the central and peripheral nervous systems and also the gastrointestinal tract, pancreas, adrenal gland and urogenital tract. The encoded protein is a precursor that is proteolytically processed to generate two mature peptides: galanin and galanin message associated peptide (GMPA). Galanin has diverse physiological functions including nociception, feeding and energy homeostasis, osmotic regulation and water balance. GMAP has been demonstrated to possess antifungal activity and hypothesized to be part of the innate immune system. Obesity present a major health hazard of the 21st century. Obesity is a condition that is associated with having an excess of body fat, defined by genetic and environmental factors that are difficult to control when dieting. It promotes co-morbid diseases such as heart disease, type 2 diabetes, obstructive sleep apnea, certain types of cancer and osteoarthritis. Excessive energy intake, physical inactivity and genetic susceptibility are main causal factors for obesity. In this study, we hypothesized that galanin and CRP are good biomarkers for increased adiposity in obesity and it will be aimed to clarify the association between galanin and obesity. This cross-sectional study included both men and women (total n=261; n=109 women and n=152 men) who applied to the Sleep Disorder Center of Medicine Faculty of Süleyman Demirel University and Sleep Laboratory of Chest Disease Polyclinic of Isparta Güllent Hospital. According to their body mass index (BMI), subjects were grouped into into four categories: normal body weight (<24.9 kg/m²), overweight (25–29.9 kg/m²), obese group 30–39.9 kg/m²) and morbid obese (\geq 40 kg/m²). Body weight and height were measured to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm, respectively, by using standardized equipment and procedures. Fasting plasma total galanin and C-reactive protein (CRP) levels were measured after overnight fasting. In morbidly obese individuals, galanin and CRP levels were significantly higher when compared to other groups. Fasting plasma galanin levels was positively correlated with BMI ($r = 0.895$, $p < 0.001$), weight ($r = 0.799$, $p < 0.001$) and CRP levels ($r = 0.483$, $p < 0.001$). There was no correlation between galanin and age. In multiple regression analysis, BMI ($\beta = 0.550$, 95% CI: 0.773, -11.322, $p < 0.05$ and galanin levels ($\beta = 0.556$, 95% CI: 0.079, -2.266, $p < 0.05$) were significant independent determinants of fasting galanin. In addition to overall obesity, the accumulation of visceral adipose tissue is a key factor responsible for the up-regulation of low-grade chronic inflammation in obese subjects. The positive associations of obesity with elevated CRP levels suggest the importance of reducing obesity to prevent elevations in cytokine levels. Our results indicate that inappropriate plasma concentrations of galanin, and CRP in obese subject may be a consequence of their weight status, or could be one of many factors involved in the pathogenesis of obesity. Although many different factors interact in the pathophysiology of obesity, increasing our knowledge of how CRP and galanin contributes to these processes will enable future research to focus on obesity as a therapeutic target.