

Tüberküloza Bağlı Kilo Kaybında Serum Leptin, İnsülin, Lipid Profili ve C-reaktif Proteinin Rolü

The Role of Serum Leptin, Insulin, Lipid Profiles, and C-reactive Protein Levels on weight Loss Due to Tuberculosis

Aygül Güzel, Pınar Yıldız*, Günnur Deniz**, Gaye Yıllar**, Veysel Yılmaz*

Samsun Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Samsun, Türkiye

*Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deneysel Tıp Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Serum leptin, insülin, lipid profili ve C-reaktif proteinin (CRP) tüberküloza bağlı kilo kaybındaki etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Yirmi ikisi aktif tüberküloz tanısı almış çalışma grubu (Grup 1) ve 23'ü sağlıklı birey (Grup 2) olmak üzere 45 erkek olgu çalışmaya alındı. Hastalar en az 6 aylık tedavi sonrasında yeniden değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubunda Grup 1'e göre vücut kitle indeksinde (VKI) anlamlı bir yükseklik mevcuttu ($p<0.05$). Tüm gruplarda VKI ile insülin ortalamaları karşılaştırıldığında, Grup 2 ve çalışma grubunun tedavi sonrası VKI'lerinde artış görülürken insülin değerlerinde ise Grup 1'e göre azalma vardı ($p>0.05$). Kontrol grubunun ve çalışma grubunun tedavi sonrası değerleri ile karşılaştırılmasında, CRP değerlerinde düşüklük mevcuttu ($p<0.05$). Kontrol ve çalışma grubunun tedavi sonrası leptin değerleri Grup 1'e göre hafif artmıştı ($p>0.05$). Kontrol grubunun lipid değerleri Grup 1'e ve çalışma grubunun tedavi sonrası değerlerine göre yüksekti. Bu değerlerden sadece total kolesterol ve HDL-kolesterol'deki artışlar anlamlı idi ($p<0.05$). Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında ise sadece HDL-kolesterol artışı anlamlı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Serum leptin, insülin, CRP ve lipid profili ile tüberküloza bağlı kilo kaybı arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Daha geniş ve multifaktöriyel etkileşimlerin de göz önünde bulundurulduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı. (*Haseki Tıp Bülteni 2011; 49: 9-13*)

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, kilo kaybı, leptin, insülin, lipid profili

Abstract

Aim: This study aims to evaluate the effects of serum leptin, insulin, lipid profiles, C-reactive protein (CRP) levels on weight loss due to tuberculosis.

Methods: A total of 45 male patients - 22 diagnosed with active tuberculosis (Group 1) and 23 healthy subjects (Group 2) - were included in the study. Patients were re-evaluated after a minimum of 6-month treatment.

Results: According to Group 1 and controls had a significant increase in BMI. Increase in their BMI, while the control group and study group after treatment had a reduction in insulin levels in the Group 1 ($p>0.05$). In the control group and study group after treatment compared with the values, lower CRP levels ($p<0.05$). Group 2 and study group, leptin levels after treatment had risen less than Group 1 ($p>0.05$). Lipid values of the control group post-treatment values were higher in Group 1 and the working group. This is only the values of total cholesterol and HDL-cholesterol increases were significant ($p<0.05$). Values of the working group after treatment compared with the control group, only HDL-cholesterol increase was significant ($p<0.05$).

Conclusion: Serum leptin, insulin, CRP and lipid profile due to tuberculosis with a clear relationship was found between weight loss. More extensive studies are needed, and concluded that multifactorial factors. (*The Medical Bulletin of Haseki 2011; 49: 9-13*)

Key Words: Tuberculosis, weight loss, leptin, insulin, lipid profile

2006 yılında Türk Toraks derneğinin Yapmış olduğu IX. Yıllık Kongrede sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aygül Güzel

Samsun Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Samsun, Türkiye

Tel.: +90 362 440 00 44 E posta: aygulguzel1977@myynet.com

Geliş Tarihi/Received: 15 Kasım 2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05 Ocak 2011

Haseki Tıp Bülteni,

Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

İştahsızlık, kaşeksi ve protein enerji malnütrisyonu tüberküloz enfeksiyonu esnasında sık rastlanan sorunlardır. Ne yazık ki, tüberküloz ile ilişkili mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicileri olan, iştahsızlık ve kaşeksinin nedeni henüz netlik kazanmamıştır. Leptin, iştahsızlık ve kaşeksi patogeneğinde üzerinde sık durulan bir proteindir. Bu proteinin iştah ve vücut ağırlığı kontrolünde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Obezite ile ilişkili gen tarafından yapımı düzenlenen ve yağ hücrelerinden salgılanan leptin, hipotalamusta yer alan Ob-Rb reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Bu reseptörlerin leptin salınımı ile uyarılması hem iştahın azalmasına hem de enerji tüketiminin artmasına neden olmaktadır. Normal koşullarda yağ dokusundan salınan leptin özellikle de kronik hastalarda bu yüzden kilo kaybının nedeni olarak görülmektedir (2). Vücutta serum leptin düzeyini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Leptin salınımını etkileyen fizyolojik faktörler arasında insülin, C-reaktif protein (CRP), interlökin-1 α (IL-1 α), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), steroid yapılı hormonlar ve lipid profili yer alır (3-6). Leptin seviyeleri ile en iyi korelasyon gösteren indeksler arasında ise sırasıyla; total yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve vücut kitlesi indeksi (VKI) yer almaktadır.

Bu çalışmada aktif akciğer tüberkülozu olan hastalarda tedavinin besin alımı ve bunlara bağlı olarak VKI üzerine etkisini; bu etkide de serum leptin, insülin, lipid profili, açlık kan şekeri (AKŞ) ve CRP'nin rolünü, tedavi öncesi ve sonrası değerler ile karşılaştırılarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Haziran 2004 - Haziran 2005 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmaya aktif akciğer tüberkülozu nedeniyle erkek servisine yatırılan 22 erkek olgu ile kontrol grubunu oluşturan 23 sağlıklı erkek birey olmak üzere toplam 45 kişi alınmıştır.

Çalışma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Endokrin hastalığı olan, obez olduğu saptanan, ailesinde diyabet ve obezite öyküsü olan, sürekli ilaç tedavisi alan, kronik sistemik enflamatuvar hastalıklar, maligniteler, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik enfeksiyon hastalıkları, kronik pankreatit, santral sinir sistemini tutan vasküler patolojiler ve kalp yetersizliği hikayesi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubuna balgamdan direkt yayma ile asidorezistan basil (ARB) pozitif olan ve balgam kültürlerinde üreme saptanan aktif tüberkülozlu hastalar alındı. Tüm çalışma grubundaki olgulara standart olarak izoniyazid, rifampisin, etambutol ve morfozinamid tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında balgamdan direkt yayma ile asidorezistan basil (ARB) negatif olarak bulundu ve balgam kültürle-

rinde üreme olmadı. Kontrol grubuna ise diyet yapmayan ve son 6 aydır kilo değişimi gözlenmeyen sağlıklı erkek bireyler seçildi.

Çalışma grubundaki olgular tedavi öncesi Grup 1 ve kontrol grubu ise Grup 2 olarak gruplandırıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olguların çalışma başlangıcındaki VKI'leri ölçüldü. Tüm olgulardan AKŞ, serum lipid profili, CRP, insülin ve leptin için uygun tüplere kan örnekleri alındı.

Tüm olguların en az 6 aylık olmak üzere klinik ve laboratuvar izlemeleri değerlendirildi. Çalışma grubundaki olguların bu süre içerisinde ilaçları kullanıp kullanmamaları ve kilo alıp almamaları takip edilerek ilaç dozları yeniden ayarlandı. İzlem süresi sonunda olgular tekrar değerlendirildi. Tüm olgulardan çalışma bitiminde sabah 12 saat açlık sonrası açlık kan şekeri, serum lipid profili, CRP, insülin ve leptin için uygun tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri uygun koşullarda hemen santrifüje edilip serum örnekleri ayrılarak -20 C°'de saklandı.

Laboratuvar İncelemeleri

Serum örneklerinde AKŞ analizinde glukoz-oksidad metodu (Beckman Coulter Kit) kullanılmıştır. Serum trigliseridi (TG), total kolesterol (TK), HDL-kolesterol (HDL-K) ve CRP düzeylerinin ölçümü spektrofotometrik yöntem (Triglycerides GPO Reagent Kit, Cholesterol Reagent Kit, Cholesterol HDL-K Liquid Kit, C-Reactive Protein Reagent Kit) kullanılarak yapıldı. Serum VLDL-kolesterol (VLDL-K) ve LDL-kolesterol (LDL-K) hesaplamalarında Friedewald formülleri kullanılmıştır (7). Serum insülini ve leptini ELISA yöntemi ile (INS-EASIA Biosource Kit, Leptin EASIA Biosource Kit) değerlendirilmiştir. Açlık kan şekeri için 60-120 mg/dl, serum TG için 30-200 mg/dl, serum TK için 50-220 mg/dl, serum HDL-K için 35-100 mg/dl, VLDL-K için 6-40 mg/dl, LDL-K için 80-180 mg/dl, CRP için 0-8.0 mg/L, serum insülini için 6-27 μ U/ml ve serum leptini için <56.3 ng/dl normal değerler olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin analizinde iki grup karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, bağımlı gruplarda t testi ve normal dağılıma uymayan değişkenlerin analizinde iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasında korelasyon analizinde Pearson testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 22 aktif tüberküloz olgusu ve 23 kontrol olgusu olmak üzere toplam 45 erkek olgu alındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması 30.27 \pm 9.36 iken kontrol grubunun yaş ortalaması ise 28.52 \pm 6.45 idi.

Çalışma grubu (Grup 1) ile yapılan karşılaştırmada kontrol grubunda VKI'nin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 1). Tüm gruplarda VKI ile insülin ortalamaları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalarda istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Leptin ile insülin ortalamaları karşılaştırıldığında ise çalışma grubunun tedavi öncesi leptin değerleri ile kontrol grubunun leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda VKI ile leptin arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki tespit edildi (Pearson korelasyon katsayısı 0.571). Benzer şekilde, tüberküloz tanılı hastaların (Grup 1) hem tedavi öncesi hem de tedaviden sonra ölçülen leptin düzeyleri ile VKI arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyonun olduğu saptandı (Pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0.415 ve 0.501). Her 3 grupta da bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Şekil 1,2,3,4,5). Çalışma grubunun tedavi öncesi laboratuvar değerleri ile kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılmasında çalışma grubunda CRP ve ESR açısından anlamlı bir yükseklik mevcuttu ($p<0.05$). (Tablo 1). Kontrol grubunda serum TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K değerlerinde çalışma grubuna göre bir yükseklik vardı. Ancak bu iki grubun sadece TK ve HDL-K'deki artışları istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Çalışma grubunun tedavi sonrası serum TG, TK, VLDL-K, HDL-K ve LDL-K ortalamaları tedavi öncesine göre belirgin yüksekti. Ancak bu iki grubun sadece TK ve HDL-K'deki yükseklikleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Tartışma

Tüberküloz enfeksiyonunda ortaya çıkan kaşeksi ve protein enerji malnütrisyonu morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Son yıllarda bu durumun aydınlatılması amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda da özellikle vücut ağırlığının regülasyonu ve enflamasyonda da rol oynayan leptin ve insülin gibi bazı maddeler üzerinde durulmaktadır (1,2,7-10).

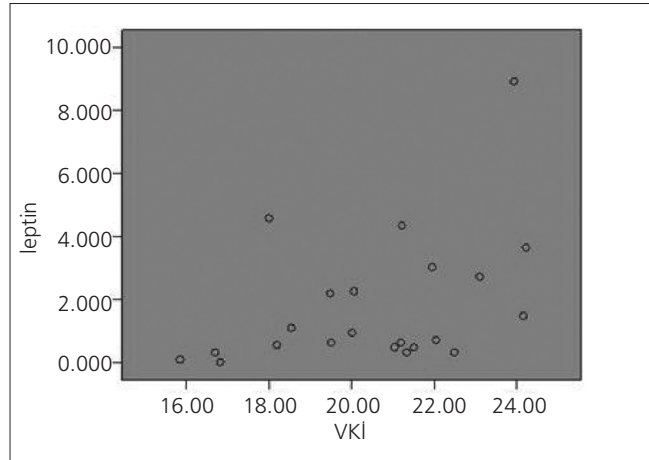
Tablo 1. Tüm grupların demografik ve laboratuvar değerlerinin dağılımı

	Grup 1		Grup 2
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	(Kontrol)
VKI	20.51±2.43	22.64±2.53	23.09±2.89
AKŞ	91.18±11.35	88.95±11.10	91.22±12.86
CRP	23.17±29.75*,¶	1.37±1.60	3.55±2.14
TG	75.68±30.08	87.47±46.70	78.86±25.37
TK1	52.23±28.09*,¶	173.73±29.68	172.72±34.71
LDL-K	97.09±22.44	106.67±25.20	103.68±35.19
VLDL-K	15.13±6.01	17.49±9.34	15.77±5.07
HDL-K	40.00±13.03*,¶	49.56±9.35	53.27±15.42
İnsülin	19.51±20.66\$	11.93±5.03	14.97±7.50
Leptin	1.81±2.11	1.89±1.66	2.05±3.29
ESR	70.54±31.64*,¶	13.02±6.75	12.00±8.71

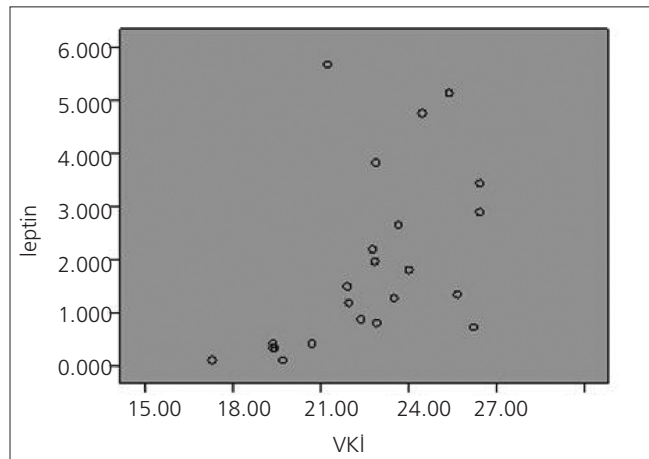
(*= $p<0.01$, tedavi öncesi-kontrol grubu)
(¶= $p<0.01$, \$= $p<0.05$, tedavi öncesi-sonrası)

Leptin doğal ve edinsel immünite de rol oynayan bir hormondur. Enfeksiyon/enflamasyon durumlarında serum düzeyi artmaktadır. Enfeksiyonlar esnasında gözlenen kilo kaybı ve anorekside TNF- α IL-1 ve IL-6'nın yanı sıra artan leptin seviyesinin de etkili olduğuna inanılmaktadır (10-11). Hastalığın ilk seyri esnasında ortaya çıkan ve vücudun akut faz yanıtına vermiş olduğu bir cevap olarak bilinen anoreksinin uzun süreli iyileşmeyi geciktirip zararlı olduğu da bilinen bir durumdur (10). Tüberkülozla ilişkili kilo kaybında yağ dokusunun azalması ile birlikte leptin düzeylerinde de bu yüzden azalma beklenmektedir (7,10-11). Sonuç olarak, akut enflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı durumlarda proenflamatuvar olarak artış gösterirken bazen de uzun süreli hastalık sonucunda azalan yağ dokusuna bağlı azalma göstermektedir (10).

Bizim çalışmamızda ise enflamasyon göstergesi olan CRP değerleri tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalmıştı. Tedavi öncesi grupta CRP ile leptin arasında negatif korelasyon varken ($p>0.05$) VKI ile arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Tedavi sonrasında CRP ile leptin ve VKI arasında



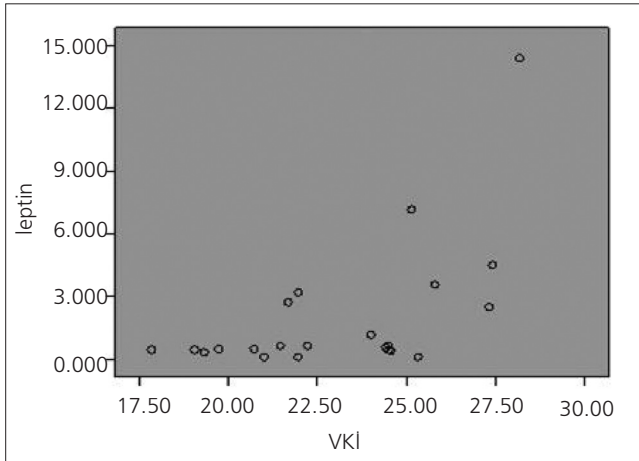
Şekil 1. Tedavi öncesi çalışma grubunda (Grup 1) VKI ile leptin arasındaki ilişki



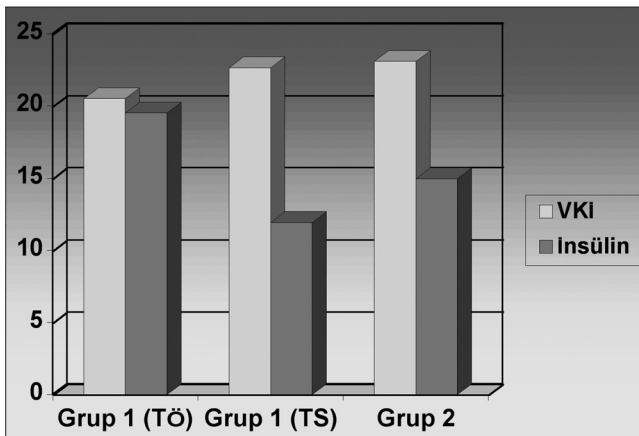
Şekil 2. Tedavi sonrası çalışma grubunda VKI ile leptin arasındaki ilişki

da anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası tüm gruplarda CRP ile leptin arasında anlamlı bir pozitif korelasyonunun olmaması önemli idi. Bu durum sitokinlerin anoreksiye serum leptin düzeylerini artırarak yol açtığını savunan hipotezi desteklemiyordu.

Leptin seviyeleri ile en iyi korelasyon gösteren indeksler arasında ise sırasıyla; total yağ kitlesi, vücut yağ yüzdesi ve VKI yer alır. Leptin salınımı üzerinde etkinliği olan fizyolojik faktörler arasında ise insülin, CRP, (IL-1 α), TNF- α , steroid yapılı hormonlar ve lipid profili vardır (3-6). Literatürde bu konu ile ilişkili birçok çalışma bulunmaktadır. Crevel ve ark. (1)'nin 60 akciğer tüberkülozu olan hasta grubunda yaptıkları bir araştırmada çalışma grubunun leptin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu durumu leptinin hücrel immünitede rol oynadığı için hastalığın şiddetiyle birlikte azalmasına bağlamışlardır (1). Çakır ve ark. (8)'nin yaptığı bir çalışmada ise 30 akciğer tüberkülozu hasta tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası VKI, serum leptin ve TNF- α düzeyleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Burada tedavi öncesinde kontrol grubuna göre VKI be-



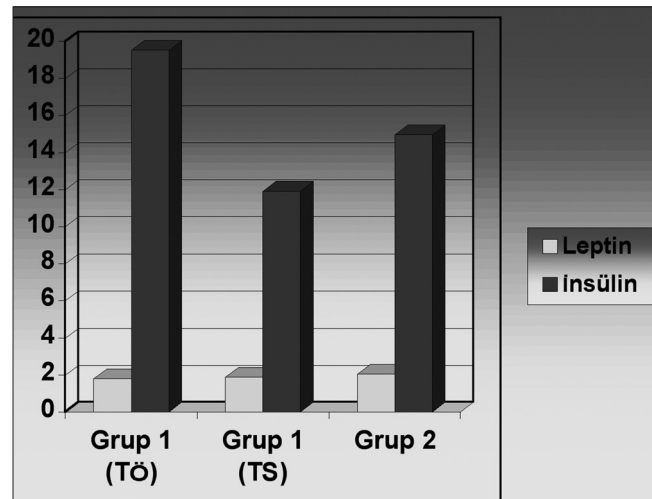
Şekil 3. Grup 2'de VKI ile leptin arasındaki ilişki



Şekil 4. Tüm gruplarda VKI ile insülin ortalamalarının karşılaştırılması
TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası

lirgin olarak düşük bulunmuştur. Bunun yanı sıra tedavi öncesinde kontrol grubuna göre serum leptin ve TNF- α düzeyleri de yüksek saptanmıştır. Hatta tedavi sonrası dönemde sadece leptin değerlerinde artış gözlenirken ($p>0.05$) TNF- α değerlerinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Tedavi öncesi dönemde tüm hasta grubunda serum leptin ve TNF- α düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda serum leptin ve VKI arasında ise güçlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada araştırmacılar, leptin ve TNF- α 'nın akciğer tüberkülozunda kilo kaybından sorumlu olabileceğini ancak antitüberküloz tedavisi sonrasında VKI artışı ile bu indekslerin serum değerleri arasında ilişki olmadığını ifade etmişlerdir (8). Yüksel ve ark. (9)'nin 25 aktif tüberkülozlu vakada yapmış olduğu diğer bir çalışmada tedavi öncesi leptin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ve 6 aylık antitüberküloz tedavisi sonrasında bu farkın daha da arttığı izlenmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise 6 aylık antitüberküloz tedavisinden sonra VKI'nde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Leptin ile VKI arasında tedavi öncesi ve sonrası tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Tüberküloz gibi kronik hastalıkların seyri sırasında görülen malnütrisyon ve enflamasyon insülin karşıtı hormon sistemini uyarmaktadır. Dolayısıyla stres faktörü olarak kanda epinefrin, glukagon, kortizol, ACTH gibi insülin karşıtı hormonlar artış göstermektedir. Hormonlardaki bu artış ise vücutta insüline karşı direnç oluşturmaktadır (3,6,12-14). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da tedavi öncesi insülin değerleri diğer gruplara oranla daha yüksek tespit edildi. Ancak bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun yanında tedavi öncesi ve sonrası gruplarda CRP ile insülin arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Bu sonuçlar kronik hastalıklarda enflamasyonun insülin direncini tetiklediği yönündeki hipotezin aksi yönündeydi.



Şekil 5. Grup 1, Grup 2 ve çalışma grubunun tedavi sonrası leptin ve insülin değerlerinin karşılaştırılması
TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası

Son yıllarda leptin etkisi ve leptin direnci konusunda yayınlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda leptin direncinin hipotalamus ve pankreasın , hücrelerindeki reseptör duyarlılığı sonucu geliştiği savunulmaktadır. Leptine karşı gelişen reseptör duyarlılığının yağlanmayı daha da artırdığı bilinmektedir. Artan yağlanma sonucunda da ortaya çıkan TG artışı ile insülin direnci gelişmektedir (15). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi grupta tedavi sonrasında göre insülin değerleri yüksek iken TG değerleri düşük idi. Bu da her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da insülin yükseklğine serum TG artışının neden olduğuna yönelik hipotezi desteklemiyordu. Ayrıca diğer lipid profili değerleri arasında sadece TK ve HDL-K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı.

Sonuç olarak iştahı azaltıcı etkisi olan leptinin tüberküloz hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki seyri bilinmediğinden leptinin tüberküloz kaşeksisindeki rolü hala belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışma sonucunda serum leptin, insülin, CRP ve lipid profili ile tüberküloza bağlı kilo kaybı arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda sadece erkek olguların değerlendirilmeye alınmasının da bu ilişkinin açıklanmasında kısıtlayıcı bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Bu konunun daha iyi aydınlatılması amacıyla daha geniş ve cinsiyet gibi multifaktöriyel etkileşimlerin de göz önünde bulundurulduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Crevel RV, Karyadi E, Netea MG, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:758-63. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
2. Alikashiöglu A. Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hormonların ve nörotransmitterlerin rolü. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:492-9.
3. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emesis 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;19:972-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
4. Liu S, Manson JE, Burig JE, Stampfer MJ, Willet WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:492-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Escobar-Morrales HF, Villundea G, Botella-Carretero JJ, Sancha J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia* 2003;46:625-33. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
6. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris BT. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5. [Abstract] / [PDF]
8. Cakir B, Yonem A, Guler S, et al. Relation of leptin and tumor necrosis factor alpha to body weight changes in patients with pulmonary tuberculosis. *Horm Res* 1999;52:279-83. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Yuksel I, Sencan M, Dokmetas HS, Dokmetas I, Ataseven H, Yonem O. The relation between serum leptin levels and body fat mass in patients with active lung tuberculosis. *Endocr Res* 2003;29:257-64. [Abstract]
10. Yegen B. Enfeksiyon ve inflamasyonda leptin. *Genel Tıp Dergisi* 2003;2:13-5.
11. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
12. Mc Laughlin 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. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Mutluay (Ilhan) N. Oral glukoz tolerans testi bozuk akciğer tüberkülozlu hastalarda adrenal bez fonksiyonu. *Uzmanlık tezi*, Ankara.1992.
14. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: The case for glucose control. *The American Journal of Medicine* 1982;72:439-50. [Abstract]
15. Dattani MT. Tests in pediatric endocrinology and normal values. In: Brook GDC, Hindmarsh PC (Eds). *Clinical pediatric endocrinology*. 4th ed. London: Blackwell Science Ltd; 2001. p. 467-95.