

# Vitiligolu Hastalarda Serum Ghrelin Seviyesinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Serum Ghrelin Levels in Patients with Vitiligo

Betül DEMİR,<sup>a</sup>  
Haydar UÇAK,<sup>b</sup>  
Demet ÇİÇEK,<sup>a</sup>  
İlker ERDEN,<sup>c</sup>  
Selma DERTLİOĞLU,<sup>a</sup>  
Süleyman AYDIN,<sup>d</sup>  
Nurhan HALİSDEMİR<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Deri ve Zührevi Hastalıklar AD,  
<sup>b</sup>Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD,  
<sup>c</sup>Biyostatistik AD,  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ,  
<sup>d</sup>Deri ve Zührevi Hastalıklar AD,  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Diyarbakır  
<sup>e</sup>Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,  
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Betül DEMİR  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Elazığ,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drbkaraca@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Vitiligonun insülin direnci, lipid anormallikleri ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olduğuna dair çeşitli çalışmalar vardır. Plazma grelin seviyeleri obez bireylerde düşük bulunmuş ve hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi metabolik sendromun önemli bulgularından biri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, vitiligolu hastalarda serum grelin seviyelerini incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 30 vitiligolu hasta ve 30 kontrol birey alındı. Açlık kan şekeri, serum lipidleri, insulin, C-peptid ve tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. İnsülin direncinin ölçülmesi için [“The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)”] indeksi kullanıldı. Grelın seviyeleri “enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi ile üretici firmanın protokolüne uygun olarak belirlendi. **Bulgular:** Ortalama serum grelin seviyesi vitiligolu hastalarda ( $45,27 \pm 16,12$  pg/mL), kontrol grubuna göre ( $35,89 \pm 19,37$  (pg/mL) göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ( $p=0,04$ ). Serum grelin seviyesi insülin direnci olan ( $31,65 \pm 16,69$  pg/mL) vitiligolu hastalarda insülin direnci olmayanlara ( $43,55 \pm 17,99$  pg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p=0,02$ ). **Sonuç:** Vitiligolu hastalarda serum grelin seviyeleri kontrollere göre anlamlı yüksek tespit edildi. Bu durum serum glukoz seviyesi ve beden kitle indeksi ile korele edilemedi. Serum grelin seviyesindeki yükselmenin vitiligolu hastalardaki oksidatif strese ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Grelın; vitiligo; insülin direnci

**ABSTRACT Objective:** There are several publications about vitiligo being related to metabolic disturbances such as insulin resistance, lipid abnormalities, and metabolic syndrome. Plasma ghrelin levels were found to be low in obese patients and it is accepted to be one of important findings of metabolic syndrome such as hyperinsulinemia and insulin resistance. The current study aimed to investigate change in serum ghrelin levels in patients with vitiligo. **Material and Methods:** A total of 30 patients presenting with vitiligo and 30 control subjects participated in this study. Fasting blood glucose, serum lipids, insulin, C-peptide and thyroid function tests were measured. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was used to calculate insulin resistance. Ghrelin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer’s protocol. **Results:** The mean serum ghrelin levels in the vitiligo patient group was  $45.27 \pm 16.12$  pg/mL and was statistically significantly higher in the control group  $35.89 \pm 19.37$  pg/mL, ( $p=0.04$ ). The mean serum ghrelin level in the patients with insulin resistance  $31.65 \pm 16.69$  pg/mL was compared to the patient without insulin resistance  $43.55 \pm 17.99$  pg/mL and found statistically significant lower ( $p=0.02$ ). **Conclusion:** In conclusion, the researchers found that ghrelin levels in patients with vitiligo were significantly high compared with controls and the researchers could not correlate this condition with serum glucose levels and body mass index. This increase in serum ghrelin levels in patients with vitiligo might be related to oxidative stress.

**Key Words:** Ghrelin; vitiligo; insulin resistance

Vitiligo, epidermal melanosit yokluğuna bağlı depigmente maküller ve yamalarla karakterize akkiz pigmentasyon bozukluğudur. Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenir. Hastaların en az %30'unda aile öyküsü vardır. Pek çok vakada hastalık 10-30 yaşları arasında başlar.<sup>1</sup> Son yıllarda vitiligonun insülin direnci, lipid anormallikleri ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğuna dair yayınlara rastlanmaktadır.<sup>2,3</sup> Yağ dokusunda melanositler saptanmış, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltabilme kabiliyetinden dolayı melanositlerin metabolik sendromu önleyebileceği düşünülmüştür.<sup>2</sup>

Grelın 28 amino asitli peptid yapıda büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün endojen ligandı olarak bilinir.<sup>4</sup> Geniş bir doku dağılımı vardır. Mide fundusunda en yüksek seviyede olmak üzere ince barsak, pankreatik islet hücreleri, karaciğer, safra kesesi, dalak ve immün hücrelerde de bulunur.<sup>5</sup> Açlık stimülasyonu, pozitif enerji balansı, mide motilitesi ve asit salınımının düzenlenmesi, pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarının düzenlenmesi, neoplastik hücre proliferasyonunun modülasyonu ve immün sistemin kontrolü gibi pek çok önemli fonksiyonu tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Çeşitli çalışmalarda plazma grelin seviyeleri obez bireylerde düşük bulunmuş, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi metabolik sendromun bulgularından biri olarak kabul edilmiştir.<sup>7,8</sup> Bu çalışmada vitiligolu hastalarda serum grelin seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTA VE KONTROL GRUBU

Bu çalışma, yerel etik komiteden onay alınarak (25.01.2012, no:0500104-031) Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak dermatoloji kliniğinde yapıldı. Çalışmaya, 30 vitiligolu hasta ve 30 sağlıklı gönüllü birey olmak üzere toplam 60 katılımcı alındı. On sekiz yaşın altındakiler, daha önceden tanı konmuş bir sistemik hastalığı (diyabet, hipo-hipertroidi) olanlar, gebeler, malignitesi ve sistemik enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, ağırlık, boy ve bel çevresi ölçümleri kaydedildi. Beden kitle in-

deksi (BKİ),  $[BKİ=kilo (kg)/boy^2 (m^2)]$  formülüne göre hesaplandı ve obezite derecelendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre: normal (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), 1. derece (25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>), 2. derece (30,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>), 3. derece ( $\geq 40,0$  kg/m<sup>2</sup>) yapıldı. BKİ 30 kg/m<sup>2</sup> olanlar obez kabul edildi.<sup>9</sup>

Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve BKİ benzer bireylerle eşleştirilerek oluşturuldu. Tüm katılımcılara bilgilendirilmiş onay formu doldurtuldu. Hastalar tutulum derecesine göre jeneralize, akral ve segmental olmak üzere üç gruba ayrıldı.<sup>1</sup>

Uluslararası Diyabet Kurumunun tanı kriterlerine göre aşağıdaki klinik bulgulardan iki veya daha fazlasını taşıyanlara metabolik sendrom tanısı kondu.

1. Bel çevresi  $\geq 94$  cm (erkeklerde) veya  $\geq 80$  cm (kadınlarda),
2. Hipertrigliseridemi  $\geq 150$  mg/dL, HDL  $< 40$  mg/dL (erkeklerde) veya  $< 50$  mg/dL (kadınlarda),
3. Kan basıncı  $\geq 130/85$  mm Hg,
4. Açlık kan şekeri  $\geq 100$  mg/dL.<sup>10</sup>

### LABORATUVAR ANALİZLERİ

Tüm katılımcıların açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol LDL, VLDL, HDL kolesterol, insülin, C-peptid değerlerinin ve tiroid fonksiyon testlerinin ölçümü yapıldı. Serumda lipid parametreleri ile grelin seviyesinin ilişkisine de bakıldı.

İnsülin direncinin ölçülmesinde "homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)" indeksi referans alındı. Bu indeksin hesaplanması için "HOMA-IR=[insülin (mU/L)xglukoz (mmol/L)]/22,5" formülü içinde, açlık kan şekeri ve insülin değerleri kullanıldı.<sup>11</sup>

Grelın peptid yapıları bir hormon olduğu için proteazlara hassastır. Dolayısıyla proteolizi önlemek için katılımcılardan kan örneği alınmadan önce işlenmemiş toplama tüplerine aprotinin (500 kallikrein U/mL) eklendi. Kan örnekleri hormonların sirkadiyen ritmine uygun olması için sabah aç karnına saat 09.00-10.00 arasında alındı. Alınan kan örnekleri (5 mL) 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar mikrosantrifüj tüplerine transfer edildi ve -80°C'de saklandı. Grelın

“enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi ile üretici firmanın kataloğuna uygun olarak çalışıldı. Serum grelin seviyeleri ticari bir ELISA kiti (cat. no:SPI BIO-A05106, Fransa) kullanılarak tespit edildi. Değişkenlerin inter-analiz ve intra-analiz katsayıları sırasıyla %<8,1 ve %<7,0 idi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen veriler  $\pm$ SD olarak ifade edildi. Grupları karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı.  $p<0,05$  değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmaya dermatoloji polikliniğine başvuran 30 vitiligo hastası ile kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı gönüllü katılımcı alındı. Yaş aralığı vitiligo hastalarda 18-58 yıl, kontrol grubunda ise 21-48 yıl olup, gruplar arasında benzerlik göstermekte idi. Vitiligo hastası grubunun yaş ortalaması  $28,66\pm 11,6$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması da  $32,40\pm 6,9$  yıl idi. Gruplar arasında kadın/erkek (K/E) oranı (15/15) eşit idi. Yaş ortalaması, BKİ ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Vitiligo hastası grubunda ortalama serum grelin düzeyi ( $45,27\pm 16,12$  pg/mL), sağlıklı kontrollere ( $35,89\pm 19,37$  pg/mL) oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,04$ ). Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri Tablo 2’de serum grelin seviyeleri de Şekil 1’de görülmektedir.

İnsülin direnci açısından gruplar incelendiğinde, hasta grubunda 8 (%26,7), sağlıklı kontrollerde ise 7 (%23,3) olguda artmış insülin direnci tespit edildi. İnsülin direncinin eşlik ettiği vitiligo hastalarda ortalama serum grelin düzeyi ( $31,65\pm 16,69$  pg/mL), insülin direncinin eşlik etmediği vitiligo hastalara ( $43,55\pm 17,99$  pg/mL) oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0,02$ ) (Şekil 2).

Ayrıca, kontrol grubunda insülin direncinin eşlik ettiği katılımcıların serum grelin seviyesi

**TABLO 1:** Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.

	Vitiligo	Kontrol	p
n	30	30	
Cinsiyet (E/K)	15/15	15/15	>0,05
Yaş* (yıl)	28,66 $\pm$ 11,6	32,40 $\pm$ 6,9	>0,05
BKİ* (kg/m <sup>2</sup> )	23,22 $\pm$ 1,65	23,84 $\pm$ 1,45	>0,05
BKİ skoru*	2,12 $\pm$ 0,67	2,22 $\pm$ 0,42	>0,05
Bel Çevresi* (cm)	82,46 $\pm$ 9,05	84,40 $\pm$ 9,55	>0,05

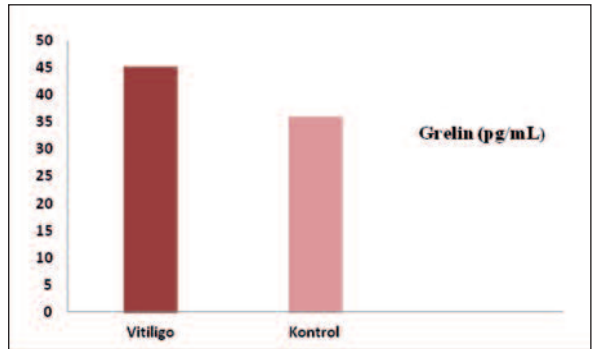
BKİ: Beden kitle indeksi.

\* (Ortalama $\pm$ SD)

**TABLO 2:** Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları

Parametre	Vitiligo	Kontrol	p
Glukoz* (mg/dL)	103,80 $\pm$ 67,63	85,50 $\pm$ 10,68	>0,05
Trigliserid* (mg/dL)	129,53 $\pm$ 77,28	116,73 $\pm$ 81,75	>0,05
LDL-kolesterol* (mg/dL)	90,58 $\pm$ 23,17	99,69 $\pm$ 36,64	>0,05
HDL-kolesterol* (mg/dL)	42,86 $\pm$ 12,14	45,79 $\pm$ 13,91	>0,05
Total kolesterol* (mg/dL)	166,90 $\pm$ 35,22	172,30 $\pm$ 28,07	>0,05
İnsülin* ( $\mu$ U/mL)	9,77 $\pm$ 4,58	9,70 $\pm$ 5,93	>0,05
C-peptid* (ng/mL)	1,19 $\pm$ 0,71	1,53 $\pm$ 0,61	>0,05
HOMA-IR değeri*	2,63 $\pm$ 2,85	2,08 $\pm$ 1,40	>0,05
Grelin* (pg/mL)	45,27 $\pm$ 16,12	35,89 $\pm$ 19,37	=0,04

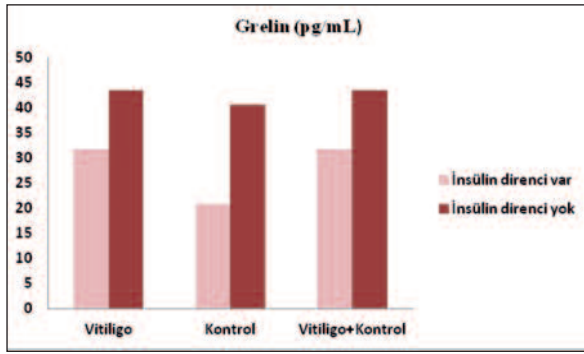
\* (Ortalama $\pm$ SD)



**ŞEKİL 1:** Hasta ve kontrol grubunun ortalama serum grelin seviyeleri.

(Renkli hal için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

( $20,71\pm 6,64$  pg/mL), insülin direncinin eşlik etmediği katılımcılara ( $40,51\pm 19,67$  pg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p=0,01$ ). Benzer şekilde, tüm gruplarda insülin direnci eşlik edenlerin serum grelin seviyesi ( $31,67\pm 16,69$



ŞEKİL 2: İnsülin direnci olan ve olmayan hasta ve kontrol grupları ile tüm katılımcıların ortalama serum grelin seviyeleri.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dermatoloji-dergisi/1300-0330/>)

pg/mL), insülin direnci eşlik etmeyenlere ( $43,55 \pm 17,99$  pg/mL) oranla istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptandı ( $p=0,02$ ) (Şekil 2).

Hasta ve kontrol grubu metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda 2 (%6,7), kontrol grubunda ise, 4 (%13,3) kişide metabolik sendrom saptandı. Hasta ve kontrol sayısının oldukça düşük olması nedeni ile metabolik sendromu olan ve olmayan katılımcıların serum grelin seviyelerini istatistiksel olarak karşılaştırmak mümkün olmadı. Vitiligolu hastaların 19 (%63,3)'ü jeneralize, 9 (%30)'u akral, 2 (%6,7)'si segmental tutulumlu idi. Serum grelin seviyesi akral tutulumlu olanlarda ( $40,93 \pm 10,63$  pg/mL) jeneralize tutulumlu ( $49,16 \pm 17,56$  pg/mL) olanlara göre düşüktü, fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde; katılımcıların yaşları ile serum LDL ve insülin düzeyleri arasında, bel çevresi ile BKİ arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla  $r=0,27$ ,  $p<0,05$  düzeyinde,  $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,64$ ,  $p<0,001$  düzeyinde). Serum insülin ile C-peptid düzeyi ve HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,53$ ,  $r=0,67$ ,  $p<0,001$  düzeyinde). Ayrıca, serum glukoz düzeyi ile HOMA-IR değeri ve serum trigliserid düzeyi arasında, serum kolesterol düzeyi ile LDL düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,76$ ,  $p<0,001$  düzeyinde,  $r=0,27$ ,  $p<0,05$  düzeyinde,  $r=0,33$   $p<0,001$  düzeyinde).

## TARTIŞMA

Vitiligonun patogenezinde genetik, immünolojik, otoimmün, sitotoksik, nörolojik ve inflamatuvar faktörler yer almaktadır.<sup>12</sup> Vitiligolu hastalarda “melanin-concentrating hormone receptor” B hücre otoantijeni olarak tanımlanmıştır.<sup>13</sup> Bu antijene karşı gelişen otoantikörlerin in vitro insan melanositlerine karşı antikor bağımlı hücrel sitotoksisteye neden olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Otoimmün hastalıklarda kronik ve tekrarlayıcı inflamasyon nedeni ile biriken serbest oksijen radikalleri hücreler için toksik bir ortam oluşturur.<sup>15</sup> Vitiligonun patogenezinde yer alan serbest oksijen radikallerinin metabolik olaylar ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>16</sup> Obez insanların adipoz dokusunda melanogenezisin artması bu durumu desteklemektedir.<sup>17</sup>

İnflamatuvar süreçte doğal immün sistem tarafından salınan bazı endojen antiinflamatuvar mediyatörlerin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörler arasındaki dengeyi sağlayarak inflamasyonu kontrol edebildiği bildirilmektedir.<sup>18</sup> Grelin de potent anti-inflamatuvar aktivitesi olduğu bilinen bir mediyatördür. Doğal immüniteyi ve inflamatuvar yanıtı düzenleyici, fagositozu, serbest radikal üretimini ve TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-6 ve IL-1beta gibi inflamatuvar sitokinleri azaltıcı ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri artırıcı rolü vardır.<sup>19</sup> Grelin ve reseptörleri immün hücrelerde bulunmuş ve immün sistemde rol oynadığı saptanmıştır.<sup>20</sup>

Oksidatif strese grelinin aktivitesini gösteren çalışmalara bakıldığında, Zwirski ve ark. grelinin süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesini artırarak serbest oksijen radikallerini azalttığını bildirmiştir.<sup>21</sup> Benzer şekilde, İşeri ve ark. tarafından farelerde alendronatla indüklenen gastrik doku hasarında grelin tedavisinin glutasyon peroksidaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.<sup>22</sup>

Biz çalışmamızda, vitiligolu hastalarda serum grelin düzeyinin sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Vitiligolu hastalarda serum grelin düzeyindeki bu yükselmenin, vitiligoda endojen olarak

yükselen oksidatif stresi azaltmak ihtiyacından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Jeneralize tutulumu olan hastalarımızdaki serum grelin düzeylerinin akral tutulumu olanlara göre daha yüksek bulunması bu durumu desteklemektedir. Literatürde grelin üretiminin artmış inflamasyona bir yanıt olarak yükselebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>19</sup> Sistemik lupus eritematosus gibi diğer otoimmün hastalıklarda serum grelin düzeyleri yüksek tespit edilmiştir.<sup>23</sup> Karmiris, intestinal inflamasyonun serum grelin üretimini artırdığını belirtmiştir.<sup>24</sup> Yapılan başka bir çalışmada, cerrahinin tetiklediği strese serum grelin düzeyinin düştüğü bildirilmiştir.<sup>25</sup> Ancak, cerrahi stres normal fizyolojik stresten farklıdır. Muhtemelen cerrahi strese bağlı olarak daha kısa sürede ve daha fazla antioksidan kullanılmaktadır. Oysa bu çalışmada grelinin arttığı saptanmıştır. Burada vitiligolu hastalarda grelinin harcanması için pik düzeyde oksidatif stres oluşmadığını ve harcanmadığını düşünebiliriz. Ancak stres eşik değeri geçtikten sonra diğer vakalarda olduğu gibi düşmesi beklenebilir.

Grelın seviyelerinin Tip 2 diyabeti ya da insülin direnci olan obez hastalarda insülin duyarlı obez hastalara göre düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup> Ayrıca, Tip 2 diyabet hastalarının tükürük grelin düzeyleri de düşük bulunmuş ve diyabetin seyrini izlemede önemli bir parametre olabileceği vurgulanmıştır.<sup>26</sup> Grelınin pankreastan salınan insülin sekresyonunu inhibe ettiği için diyabetojenik olduğunu öne sürerler de vardır.<sup>27</sup> Bu durum, grelinin insülin direnci gelişiminde önemli katkısı olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan grelin konsantrasyonlarının Tip 2 diyabet ve insülin direncinden bağımsız düştüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>28</sup>

Wadden ve ark. normal, kilolu ve obez erkeklerde yedi gün gibi kısa süreli aşırı beslenme öncesinde ve sonrasında serum grelin konsantrasyonlarını incelemiştir. Her üç grupta da başlangıç açlık grelin düzeyleri benzer bulunurken, yedi gün sonra tüm gruplarda genel olarak grelin konsantrasyonunda artış gözlenmiştir. Bu çalışmada grelin düzeyindeki artışın kilo alımından bağımsız olduğu, yedi günlük aşırı beslenme sonunda serum

lipidleri ve insülin direncinde gözlenen artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>29</sup>

Bu çalışmada vitiligolu hastalardan 8 (%26,7)'inde, sağlıklı kontrollerin ise 7 (%23,3)'sinde insülin direnci mevcuttu. İnsülin direnci olan vitiligolu hastalarda serum grelin düzeyi, insülin direnci olmayan vitiligolu hastalara oranla anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu durumda insülin direnci olan vitiligolu hastalarda serum grelin düzeyi literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde düşmesine rağmen, genel olarak vitiligolu hastalarda sağlıklı kontrollere oranla anlamlı ve oldukça yüksek saptandı. Benzer şekilde, insülin direnci olan kontrollerde de serum grelin düzeyinin insülin direnci olmayan kontrollere oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi. Bu yönüyle elde edilen sonuçlar, literatürdeki insülin direnci ile serum grelin düzeylerini inceleyen diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Diyabeti olmayan vitiligolu hastalarda insülin direncinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Karadağ ve ark., diyabeti olmayan vitiligolu hastalarda BKİ ve insülin direncini incelemiş ve BKİ'de hasta ve kontrol grupları arasında bir fark bulamazken insülin direncinde artış tespit etmişlerdir. Bu nedenle vitiligolu hastalarda insülin direnci artışının obeziteden başka mekanizmalarla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>3</sup>

Vitiligoda ayrıca, glukoz intoleransı ve lipid anormallikleri olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>2</sup> Diğer taraftan metabolik sendromda grelin seviyelerinde azalma bildirilmektedir.<sup>30</sup> Bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarında BKİ, bel çevresi, hipertansiyon, kan glukoz ve lipid değerlerine göre tanı konulan metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde vitiligolu hasta grubunda 2 (%6,7) hastada, kontrol grubunda ise 4 (%13,3) kişide metabolik sendrom tespit edildi. Metabolik sendromun eşlik ettiği hasta sayısı az olduğu için metabolik sendromlu hastalar serum grelin düzeyleri açısından diğerleri ile karşılaştırılmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada, vitiligolu hastalarda grelinin seviyesi sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ve jeneralize tu-



tulumlu hastalarda akrall tutulumu olanlara oranla daha yüksek olduğu belirlendi. Bu durum serum glukoz düzeyi ve BKİ ile ilişkilendirilemedi. Vitiligolu hastalarda serum grelin düzeyindeki yükselmenin hastalığın patogenezinde yer alan oksidatif stresle ilişkili olabileceği ve vitiligoda endojen olarak artan oksidatif stresi azaltmak amacıyla olabileceği düşünüldü. Vitiligo ile kronik inflamasyon,

oksidatif stres, insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişkinin net olarak açıklanabilmesi ileride yapılacak kapsamlı çalışmalarla mümkün olacaktır.

### Teşekkür

*Makalenin İngilizce özeti NOVA Dil Hizmetleri tarafından düzenlenmiştir.*

## KAYNAKLAR

- Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. In: Bologna J, Rapini RP, Jorizzo JL, eds. *Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p.947-73.
- Pietrzak A, Bartosinska J, Hercogová J, Lotti TM, Chodorowska G. Metabolic syndrome in vitiligo. *Dermatologic Therapy* 2012;25(1): S41-3.
- Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 2011;91(5):541-4.
- Nanzer AM, Khalaf S, Mozi AM, Fowkes RC, Patel MV, Burrin JM, et al. Ghrelin exerts a proliferative effect on a rat pituitary somatotroph cell line via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(2):233-40.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2988-91.
- van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25(3):426-57.
- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1630-5.
- Cong WN, Golden E, Pantaleo N, White CM, Maudsley S, Martin B. Ghrelin receptor signaling: a promising therapeutic target for metabolic syndrome and cognitive dysfunction. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9(5):557-63.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
- Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003;16(2):90-100.
- Marsh DJ, Weingarth DT, Novi DE, Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(5):3240-5.
- Chen Y, Hu C, Hsu CK, Zhang Q, Bi C, Asnicar M, et al. Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity. *Endocrinology* 2002;143(7): 2469-77.
- Taieb A, Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007;20(1):27-35.
- Zhou SS, Li D, Zhou YM, Cao JM. The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4(1):15.
- Randhawa M, Huff T, Valencia JC, Younossi Z, Chandhoke V, Hearing VJ, et al. Evidence for the ectopic synthesis of melanin in human adipose tissue. *FASEB J* 2009;23(3):835-43.
- Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420(6917):846-52.
- Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(1):52-63.
- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114(1):57-66.
- Zwirski-Korcza K, Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Pilc K, Suchanek R, Pierzchala K, et al. Role of leptin, ghrelin, angiotensin II and orexins in 3T3 L1 preadipocyte cells proliferation and oxidative metabolism. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 1:53-64.
- Iseri SO, Sener G, Yüksel M, Contuk G, Cetinel S, Gedik N, et al. Ghrelin against alendronate-induced gastric damage in rats. *J Endocrinol* 2005;187(3):399-406.
- De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, Garmendia JV, Rivas L. Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2009;42(4):272-4.
- Karmiris K, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Leptin, adiponectin, resistin and ghrelin implications for inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(8):855-66.
- Stengel A, Wang L, Taché Y. Stress-related alterations of acyl and desacyl ghrelin circulating levels: mechanisms and functional implications. *Peptides* 2011;32(11):2208-17.
- Aydin S, Ozercan IH, Geckil H, Dagli F, Aydin S, Kumru S, et al. Ghrelin is present in teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007;40(3):368-72.
- Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE, Cummings DE, et al. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes* 2010;59(9):2145-51.
- Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(8):2546-53.
- Wadden D, Cahill F, Amini P, Randell E, Vasdev S, Yi Y, et al. Serum acylated ghrelin concentrations in response to short-term overfeeding in normal weight, overweight and obese men. *PLoS One* 2012;7(9):e45748.
- Tesauro M, Schinzari F, Iantorno M, Rizza S, Melina D, Lauro D, et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Circulation* 2005;112(19):2986-92.