TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR (FGF) 21 DÜZEYİNİN GLİKOZ METABOLİZMASI VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Filiz AKDUMAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR (FGF) 21 DÜZEYİNİN GLİKOZ METABOLİZMASI VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Filiz AKDUMAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

ANKARA
2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Filiz Akduman	**Sınav tarihi:** 15/04/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zeynep Şıklar	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı:	Obez çocuk ve adolesanlarda FGF21 düzeyinin glukoz metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin araştırılması.		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay
Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ayfer Alikaşifoğlu
Hacettepe Üniversitesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zeynep Şıklar
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince desteğini her zaman hissetiren, tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Zeynep Şıklar'a,

eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımlarıyla her zaman yanımızda olan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Semra Atalay'a,

eğitimim boyunca Ankara Tıp Pediatride ihtisas yapmanın ayrıcalığını her daim hissettiren, bir çocuk hekiminin nasıl olması gerektiğini bilgi ve davranışları ile bizlere gösteren başta Prof. Dr. Merih Berberoğlu ve Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

bugünlere gelmemdeki katkıları ve sağladıkları eğitim olanağı için sevgili aileme, ve son olarak asistanlık ve tez çalışmalarım boyunca her zaman desteğiyle yanımda olan varlığı, desteği ve sevgisi için biricik eşime ve hayatımın anlamı olan oğluma sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
GRAFİKLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. OBEZİTE 4
2.1.1. Obezitenin Tanımı 4
2.1.2. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri 4
2.1.3. Obezite Epidemiyolojisi 8
2.1.4. Obezitenin Etyopatogenezi 9
2.1.5. Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar 10
2.1.5.1. Metabolik Sendrom 10
2.1.5.1.1. Tanım ve Tanı Kriterleri 10
2.1.5.1.2. Metabolik Sendrom Prevelansı 11
2.1.5.1.3. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi 12
2.1.5.1.3.1. İnsülin Direnci 13
2.1.5.1.3.2. Hipertansiyon 15
2.1.5.1.3.3. Dislipidemi 16
2.1.5.1.3.4. Abdominal (Santral) Obezite 16
2.1.5.2. Obezitenin yol açtığı diğer sorunlar 16
2.1.6. Obezitenin Kemik Gelişimi Üzerine Etkisi 18
2.2. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU 19
2.2.1. Dual Enerjili X-RAY Absorbsiyometrisi (DEXA) 20
2.2.1.1. Uygulanma Prensibi 20
2.2.1.2. DEXA'nın Yorumlanması İçin Referans Standartlar 21
2.2.1.3. DEXA'nın Çocuk ve Gençlerde Endikasyonları 21

2.3. FİBROBLAST GROWHT FAKTÖR 21 22
2.3.1. FGF 21 ve FGF Süper Familyası 22
2.3.2. FGF 21 Genel Özellikleri 23
2.3.3. Gen regülasyonu ve FGF-21 Sinyaline Özgü Özellikler 23
2.3.4. FGF-21'in Glikoz Metabolizması Regülasyonundaki Rolü 25
2.3.5. FGF-21'in Açlığa Adaptasyon Sürecine Etkisi 27
2.3.6. FGF-21'in Termojenez Regülasyonundaki Rolü 27
2.3.7. FGF-21'in Nöroendokrin Sistemindeki Rolü 28
2.3.8. FGF-21'in Oksidatif Strese Yanıtı 28
2.3.9. FGF-21'in İnsanlarda ve Hastalıklardaki Potansiyel Rolü 29
2.3.10. FGF21 Kaynaklı Tedavilerin Geliştirilmesi 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇLAR 59
7. ÖZET 62
8. SUMMARY 64
9. KAYNAKLAR 66

KISALTMALAR

ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	**:**	Açlık kan şekeri
ALT	**:**	Alanin aminotransferaz
AN	**:**	Akantozis Nigrikans
AP	**:**	Anteriyor-posteriyor
ATF4	**:**	Aktive edici transkripsiyon faktörü 4
ATP III	**:**	Adult Treatment Panel III
ATP III	**:**	Adult Treatment Panel III
AÜTF	**:**	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BÇ	**:**	Bel çevresi
BYD	**:**	Beyaz yağ dokusu
CT/MR	**:**	Bilgisayarlı tomografi/ manyetik renozans
DEXA	**:**	Dual (çift) enerjili x-ışını absorpsiyometrisi
DKB	**:**	Diastolik kan basıncı
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
E	**:**	Erkek
EGIR	**:**	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (The European Group for Study of Insulin Resistance
ERK	**:**	Extraselluler signal regulated kinase
FDA	**:**	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	**:**	Fibroblast growth faktor
FGF-21	**:**	Fibroblast growth faktör -21
FGFR	**:**	Fibroblast growth faktör reseptörü
FRS 2	**:**	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü substratı 2
GLUT	**:**	Glikoz transporter
GLUT1	**:**	Glkoz transporter 1

GÖR : Gastroözofageal reflü

GRB2 : Büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2

HDL-K : High density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)-kolesterol

HOMA-IR : Homeostasis model assessment-insülin rezistans

HT : Hipertansiyon;

IDF : International Diabetes Federation

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

K : Kız

KÇ : Kalça çevresi

KLB : β-Klotho

KMRFT : Kardiyometabolik risk faktörleri topluluğu

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

KVH : Kardiyovasküler hastalık

KYD : Kahverengi yağ dokusu

LDL-K : Low density lipoprotein(düşük dansiteli lipoprotein)-kolesterol

MS : Metabolik sendrom

NAKY : Non alkolik karaciğer yağlanması

NCEP : National Cholesterol Education Program

NPY : Hipotalamik nöropeptit

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PA : Posteriyor-anteriyor

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PPAR : Yağ asidi duyarlı peroksizom proliferatör reseptörler

SD (SS) : Standart Deviasyon (standart sapma)

SKB : Sistolik kan basıncı

SOS : Ras guanin nükleotid değişim faktörü

sT_4 : Serbest T_4

SYA : Serbest yağ asitleri

TG	**:**	Trigliserit
TK	**:**	Total kolesterol
TSH	**:**	Tiroid stimüle edici hormon
USG	**:**	Ultrasonografi
VKİ	**:**	Vücut kütle indeksi
VLDL-K	**:**	Very low density lipoprotein (çok düşük dansiteli lipoprotein)-kolesterol

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1: Obezitenin ölçüm yöntemleri 4

Tablo 2.2: 2-18 Yaş VKİ persentil değerleri 5

Tablo 2.3: IDF tarafından önerilen çocuklar ve ergenler için Metabolik Sendrom tanımı. 11

Tablo 2.4: FGF-21'in fizyolojik rolü ve bazı hastalıklardaki değişiklikleri 29

Tablo 4.1: Tüm Olguların Klinik Özellikleri 37

Tablo 4.2: Tüm olguların laboratuvar değerleri 38

Tablo 4.3: Tüm Olguların FGF21 değerleri 39

Tablo 4.4: Tüm olguların KMY z skorları 39

Tablo 4.5: Tüm olgularda bel çevresi ve AN varlığı 39

Tablo 4.6: Tüm olgularda metabolik sağlık bulguları 40

Tablo 4.7: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının cinsiyet dağılımı 40

Tablo 4.8: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının bel çevresi ve AN açısından karşılaştırılması 41

Tablo 4.9: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının metabolik sağlık parametreleri 41

Tablo 4.10: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının laboratuvar parametreleri 42

Tablo 4.11: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının FGF21 değerlerinin karşılaştırılması 42

Tablo 4.12: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının KMY z skor değerlerinin karşılaştırılması 43

Tablo 4.13: Obez ve kontrol gruplarında ayrı ayrı cinsiyete göre FGF-21(mg/dl), KMY z skor (g/cm^2) ve VKİ SDS düzeylerinin karşılaştırılması 43

Tablo 4.14: Obez ve kontrol gruplarında ayrı ayrı FGF21(mg/dl) değerleri ile korelasyonlar 44

Tablo 4.15: KMRFT (+) obez, KMRFT (-) obez ve kontrol grubu olgularının FGF21(mg/dl) ve KMY z skor (g/cm^2) değerlerinin karşılaştırılması 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1: Türk Çocuklarının (2-18 yaş) VKİ persentil eğrileri kız-erkek 6

Şekil 2.2: Obez çocuklarda MS gelişimindeki risk faktörleri 13

Şekil 2.3: FGF 21'in transkripsiyonel düzenlemesi. 23

Şekil 2.4: FGF21 etki mekanizması 24

Şekil 2.5: FGF21'in plörotropi* metabolik etkileri. 26

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 4.1: Obez ve kontrol gruplarında FGF21(mg/dl) düzeyleri 45

Grafik 4.2: Obez ve kontrol gruplarında KMY z skor (g/cm^2) 46

Grafik 4.3: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol gruplarında FGF21(mg/dl) 46

Grafik 4.4: MS'u olmayan obez, MS 'u olan obez ve kontrol gruplarında KMY z skor (g/cm^2) 46

Grafik 4.5: KMRFT (+) obez, KMRFT (-) obez ve kontrol gruplarında FGF-21(mg/dl)..... 47

Grafik 4.6: KMRFT (+) obez, KMRFT (-) obez ve kontrol gruplarında KMY z skor (g/cm^2) 47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vücut yağ miktarındaki artış olarak tanımlanan obezite, yeme davranışı, fiziksel aktivite, çevresel koşullar ve genetik özelliklerin ortak etkileşimi sonucu gelişen çok faktörlü önemli bir sorundur (1, 2). Son 20-30 yılda çocukluk çağı obezitesi sıklığında 2-3 kata varan artışlar görülmesi, günümüzde çocuk sağlığı ile ilgili tartışma konularının başında gelmesine neden olmuştur (3). Erişkin dönemindeki obezitenin büyük çoğunluğunun kökleri çocukluk dönemine dayanmakta ve bu durum, bu yaş gurubunun en önemli kronik hastalığı olarak ifade edilmektedir (4).

Obezitenin oluşumunun çok faktörlü olması, hem ortaya çıkışını önleme, hem de uygulanacak tedavi yöntemlerinin planlanmasında büyük güçlüklere yol açmaktadır. Obezite psikolojik ve sosyal sosyal sorunlara neden olabilmesinin yanı sıra, yol açtığı çeşitli sağlık sorunları nedeniyle çok ağır seyredebilen hastalık tablolarına ve ölüme neden olabilmektedir (5). Obezite direkt olarak insülin direncine yol açarak kanda insülin seviyesini yükseltir. İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte tip 2 diyabet, aterosklerotik kalp hastalıkları, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik sorunlara yol açmaktadır (6).

Obezite ile ilgili metabolik belirteçlerin saptanması ve bu belirteçlere yönelik tedavi olasılıklarının belirmesi gelecekte obezite ile mücadelede yarar sağlayabilecek, ilgi çeken konulardan birisidir. Son zamanlarda keşfedilmiş yeni bir belirteç adayı; Fibroblast growth faktor (FGF) ailesinin bir üyesi olan Fibroblast growth faktor 21 (FGF21)'dir (7). FGF'ler farklı organizmalarda bulunabilen, polipeptid yapıdaki büyüme faktörlerinin geniş bir ailesini oluşturur (8). FGF'ler embriyonik gelişim süresince hücre proliferasyonu, migrasyonu, diferensiyasyonu ve düzenlenmesinde değişik rollere sahip homeostatik faktörlerdir. Doku onarımında ve yara iyileşmesinde görev yaparlar. Uygunsuz bir şekilde eksprese edilen bazı FGF'ler ise kanser patogenezine katkıda bulunabilir. Başka bir deyişle FGF ailesinin 22 üyesinin çoğunluğu asıl olarak mitozis, gelişme, transformasyon, anjiyogenezis ile ilişkilendirilir (8).

FGF21, 23 kDa ağırlığında olup toplam 209 amino asitten oluşan, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde özgün rol oynayan, karaciğer tarafından predominant olarak üretilen yeni bir metabolik faktördür (8). Yağ hücreleri içine şeker girişini, termogenezi, enerji harcamasını, yağ kullanımını ve insülin duyarlılığını arttırdığı; aynı zamanda kan şekerini, lipid düzeyini azaltarak metabolik sağlık açısından potansiyel yarar sağlayabileceği belirtilmektedir (9). İnsanlarda FGF21'in düzenleyici etkilerinin çok az bilinmesine karşın, deneysel çalışmalarda FGF21 uygulamasının, anlamlı herhangi bir yan etki olmaksızın güçlü bir anti-inflamatuvar, anti-diyabetik ve hipolipidemik etkileri göstermiştir (10, 11). Erişkinde yapılan yeni bir çalışmada FGF21 düzeyi ile obezite ve insülin direnci arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda obezite ve eşlik edebilecek insülin direnci ile FGF21 düzeyinin ilişkisi ortaya tam olarak konulmamıştır (12).

Bir diğer bilinmeyen nokta ise obez çocuklarda insülin direncinin varlığına bağlı olarak FGF-21 düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında bir fark olup olmadığıdır. FGF-21'in kas ve yağ dokusu arasında iki yönlü iletişim rolüne sahip olmakla birlikte son dönemde "kemik dokusu" üzerine etkisi de dikkat çekmeye başlamıştır. FGF-21'in mezenkimal kök hücrelerden osteoblast yapımını azalttığı, aynı zamanda yağ hücresi yapımını arttırdığı ve sonuçta kemik yapımını azalttığı öne sürülmektedir (13). Deney hayvanlarında FGF-21 verimi ile kemik kaybı olduğu, özellikle de kemikte trabeküler korteksde düşüklük yaptığı bulunmuştur. FGF-21'in doğrudan kemik formasyonunu bozduğu düşünülmektedir (14).

Obez çocuk ve adolesanlarda FGF-21 düzeyi ile ilgili veriler çok kısıtlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 7-12 yaş arası kızlarda FGF-21 düzeyi ile yağsız kas kütlesi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tüm olgularda kemik mineral içeriği ile FGF21 arasında ters orantı olduğu belirlenmiştir (15).

Obezite ve kemik dokusunun olumsuz etkilenmesi aslında son dönemlerde bilinen bir sorundur. Obezite ile ilgili metabolik bozukluğa sahip adolesanlarda kemik kütle kazanımının yetersiz olabildiği, bu dönemdeki suboptimal pik kemik kütle kazanımının ileri yaşlarda osteoporoz riskini de beraberinde getireceği ileri

sürülmektedir. Obez adolesanlarda, özellikle hiperinsülinizm ve kardiyometabolik risk faktörlerinin sayısı artıkça kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nun azaldığı görülmüştür (16). FGF-21'in kemik metabolizmasındaki rolü ise paradoksik ve kompleks gözükmektedir. Hem metabolik sağlığı düzelttiği, hem de kemik yapımını azalttığı bildiren çalışmalar vardır. Obez adolesanlarda metabolik sağlık parametreleri ile ilişkisi ortaya konulmamıştır (17).

Hipotezimiz, obez çocuk ve adolesanlarda FGF-21 düzeyinin farklı olabileceği ve bunun da kemik mineral yoğunluğunu etkileyebileceğidir. Bu tez çalışmasında, önemli metabolik etkiye sahip olduğu ileri sürülen FGF-21'in serum düzeyinin obez çocuk ve adolesanlarda kontrol grubuna göre farklı olup olmadığının saptanması, kan şekeri ve insülin düzeyleri ile ilişkisi, ayrıca kemik mineral yoğunluğu ile bir ilişkisinin olup olmadığının saptanması, obezitede insülin direnci ve kemik metabolizmasının durumunu belirlemede bir metabolik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda veri sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, alınan enerji miktarının, tüketilen enerji miktarından fazla olduğu durumda ya da harcanan enerji miktarı azaldığında vücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Çocukluk çağında görülen obezite, hem erken yaşta hem de erişkin dönemde sağlık için önemli sorunlar doğurmaktadır. Çocukluk dönemindeki obezitenin yaygınlaşması, gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde, bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların yükünü arttırarak önemli bir halk sağlığı sorunu yaratmaktadır (18).

2.1.2. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Vücut kompozisyonunu ölçmeye yarayan çok çeşitli yöntemler mevcut olup obeziteyle ilgili saha çalışmalarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücut kitle indeksi (VKİ)'nin kullanılması önerilmektedir (Tablo 2.1) (19, 20).

Tablo 2.1: Obezitenin ölçüm yöntemleri

OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	
1-Antropometik Ölçüm • VKİ • Bel çevre ölçümü • Bel-kalça oranı • Bel-boy oranı 2-Deri altı yağ kalınlığı ölçümleri 3-Bioelektrik empedans • Çoklu frekans • Çoklu vücut bölümleri	4-Hava Deplasmanlı Pletismografi 5-Magnetik Rezonans görüntüleme 6-DEXA (Çift enerjili X ışını absorbsiyometrisi) 7-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopi 8-Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi 9- Pozitron Emisyon Tomografisi / Magnetik Rezonans görüntüleme

2.1.2.1. Vücut Kitle İndeksi

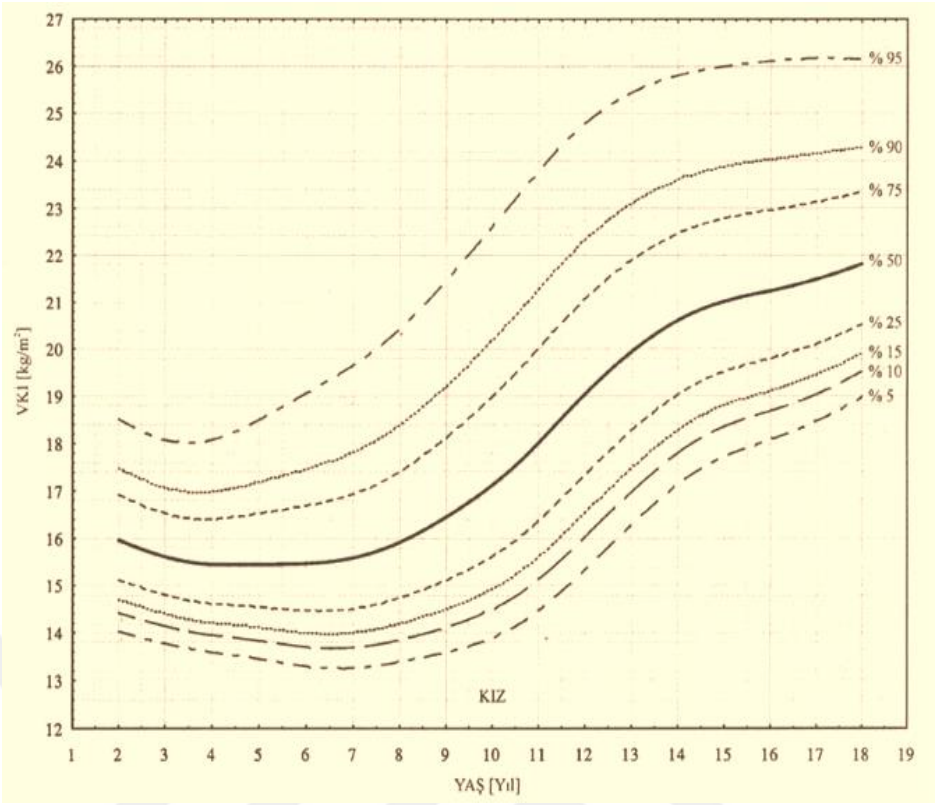
Günümüzde en sık kullanılan, en pratik ve en çok kabul gören yöntem olup kilogram cinsinden vücut ağırlığınun metrekare cinsinden boya bölünmesiyle ortaya çıkan değerdir [VKİ: Kilo(kg) / Boy(m)²](21).

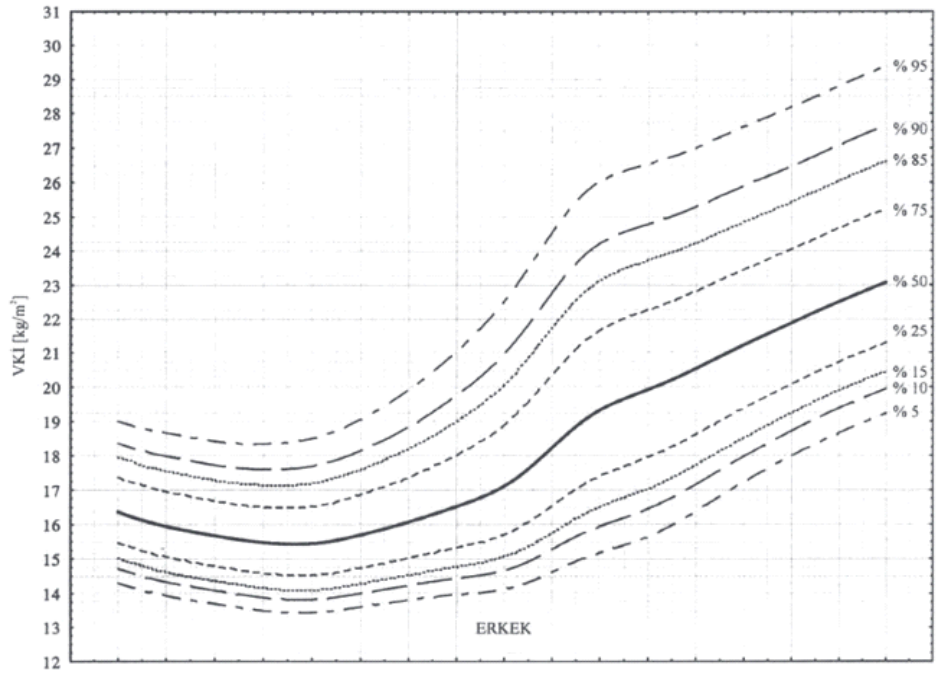
Etnik gruplar arasında farklılıklar olabileceğinden her ülkenin kendi persentil eğrilerini kullanması gerekmektedir. Ülkemiz için ise Olcay Neyzi ve arkadaşlarının hazırladıkları VKİ persentilleri kullanılmaktadır (Şekil 2.1). İki-18 yaş arasındaki çocuklar için kullanılan VKİ persentilleri için %5-85 aralığı normal kabul edilmektedir (Tablo 2.2) (22).

Tablo 2.2: 2-18 Yaş VKİ persentil değerleri (13)

2-18 YAŞ VKİ PERSENTİL DEĞERLERİ	
Persentil	
< %5	Zayıf
%5-85	Normal
%85-95	Fazla kilolu
>%95	Obez

VKİ sadece ağırlık ve boya dayandığı için, yüksek bir VKİ değeri çoğu zaman vücuttaki artmış yağ oranını gösterse de yağsız kütlesindeki artış durumlarında vücut şişmanlığının yanlış bir göstergesi olabilmektedir (23).





Şekil 2.1: Türk Çocuklarının (2-18 yaş) VKİ persentil eğrileri kız-erkek (22)

2.1.2.2. Rölatif Ağırlığın (Boya Göre Ağırlık) Ölçümü

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları dikkate alınıp, çocuğun ağırlığı, ideal ağırlığı ile karşılaştırılmaktadır. Boyunun 50. persantilde olduğu yaşın 50. persantildeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının aynı boydaki normal çocuğun ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplanır (24).

Rölatif ağırlığı %120-140 arasındakiler obez, %140'nin üzerindekiler ise morbid obez olarak değerlendirilmektedir (24).

2.1.2.3. Bel çevresi ölçümü, Bel/Kalça oranı ve Bel/Boy oranı

VKİ, toplam vücut yağ dokusu ile ilgili olmasına rağmen vücuttaki yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Vücut yağının bölgelere göre dağılımının belirlenmesinde bel çevresi ve bel/kalça oranı değerlerinin doğru sonuçlar verdiği kabul edilmektedir (25).

Ülkemizde Hatipoğlu ve arkadaşları tarafından geliştirilen bel/kalça oranı eğrileri kullanılmaktadır (26, 27). Ancak çok kısa ve uzun boylu bireylerde bel çevresi ölçümü santral obeziteyi eksik ya da fazla öngörebilirken, ağırlık kaybı olan bireylerde bel/kalça oranı adipozite ölçümünü hatalı yansıtabilmektedir. Bel/boy oranı standart yöntemlerle ölçülen boy uzunluğunu kapsar ve bel çevresi ölçümünden kaynaklanabilecek hataları tolere edebilir. Bu nedenle bel/ boy oranına bakılması farklı etnik, yaş ve cinsiyet gruplarında yararlı olabilir. Son yıllarda, bel/boy oranının santral obezitenin saptanmasında geçerli bir ölçüm olduğunu gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır (25). Farklı etnik gruplarla yapılan bir meta-analiz çalışmasında bel/boy oranının bel çevresi ve VKİ'ne göre diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için her iki cinsiyet için de daha iyi bir risk faktörü göstergesi olduğu kabul edilmiştir (28).

2.1.2.4. Deri Altı Yağ Kalınlığı Ölçümleri

Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Triseps, biseps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığının ölçümüdür. Ölçümün doğruya yakın olması için tecrübeli kişiler tarafından yapılması önerilmektedir (29).

2.1.3. Obezite Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesinin prevalansı tüm ülkelerde artmaktadır. DSÖ 2016 yılında 1980 yılına kıyasla obezite oranının iki katı artış gösterdiğini açıklamıştır. Onsekiz yaş üzerindeki 1,9 milyar insan aşırı kilolu ve bu insanların 600 milyonu obez olarak nitelenmiştir. Çocukluk dönemi obezitesi, az ve orta gelirli ülkeler de dâhil olmak üzere tüm dünya ülkelerinde artmaktadır. Bu durumun ülkelerin zenginliği ya da yoksulluğu ile ilgili olmadığı görülmüştür. Fazla kilolu veya obez çocuk sayısında en hızlı artış düşük-orta gelirli ülkelerde olup bu artış oranı gelişmiş ülkelere göre %30 dan fazladır. Örneğin Afrika'da 1990 yılında 5,4 milyon olan obez çocuk sayısı, 2014 yılında iki katı artış göstererek 10,6 milyona çıkmıştır. Dünya genelinde 2016 yılında 50 milyon kız ve 74 milyon erkek obez olarak kabul edilmiştir (30).

Ülkemizde de obezite sıklığı hem yetişkin, hem de çocuk ve adolesanlarda giderek artmaktadır. Ülkemizde 2009 yılında yapılan bir araştırma projesi sonucunda 6-10 yaş grubu çocuklar arasında kilolu olanların oranı %14,3; obez olanların ise %6,5 olarak tespit edilmiştir. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlarda ülkemizde her beş çocuktan birinin kilolu olma ile ilişkili hastalıklar açısından risk altında olduğu belirtilmiştir (31).

Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırmasının (COSI-TUR) 2014 yılındaki çalışmasında Türkiye genelinde ilkokulların 2. sınıflarındaki 5600 çocuk üzerinde yapılan araştırmada çocukların VKİ değerlendirmeleri sonucunda kilolu olma oranı %14,2 ve obez olma oranı %8,3 olarak tespit edilmiştir (32).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi adını taşıyan çalışmada 6-18 yaş grubu çocukların %8,2'si obez, %14,3'ü kilolu olarak belirlenmiş ve kilolu çocukların durumunun oldukça önemli bir sorun olduğu ve gerekli önlemler alınmadığında obezite sorununa doğru kaymanın olabileceği belirtilmiştir. Altı-18 yaş grubunda, kentlerde çocukların %15,7'si (Erkek: %16,2, Kız: %15,3), kırsalda ise %10,8'inin (Erkek: %8,9, Kız: %12,5) fazla kilolu olduğu saptanmıştır.

Obezite sorununun en fazla görüldüğü bölgeler Ege (%12,5) en az görüldüğü bölge ise Güneydoğu Anadolu (%3,4) bölgeleridir. Fazla kilolu olma sorununun bölgelere göre %8,8 (Doğu Marmara) ile %24,6 (İstanbul) arasında bir dağılım gösterdiği ve bölgesel olarak dikkate alınması gereken bir sorun olduğu vurgulanmıştır (33).

2.1.4. Obezitenin Etyopatogenezi

Obezitenin etyopatogenezini oluşturan nedenler şunlardır (29, 33, 34):

- Genetik faktörler
- Hormonal nedenler
- Çevresel faktörler
- İntrauterin faktörler
- Ailesel ve etnik faktörler
- Beslenme şekli
- Fiziksel aktivite
- İlaçlar
- Psikolojik faktörler
- Yaş
- Cinsiyet
- Endokrin ve metabolik bozukluklar

2.1.5. Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar

Obezite, vücutta neredeyse her sistemi olumsuz etkileyen, çeşitli kronik hastalık riskini artıran proinflamatuar bir durumdur (35). Genel olarak, pediatrik obezitenin komorbiditeleri fiziksel ve psikososyal kategoriler altında gruplandırılabilir. Çocukluk yaş grubundaki obezitenin yaygınlığının artmasına paralel olarak ilişkili komorbiditelerin prevalansı da artmaktadır (36).

2.1.5.1. Metabolik Sendrom

2.1.5.1.1. Tanım ve Tanı Kriterleri

Reaven ve arkadaşları 1988 yılında, insülin direnci ile hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve diğer metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi farkederek erişkinlerde metabolik sendromu (MS) tanımlamışlardır (37, 38). Metabolik sendrom terimi, genel olarak abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin bir araya gelmesini ifade eder. Çocukluk çağında bu risk faktörlerinin varlığı, erişkin dönemde metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık geliştirme olasılığını arttırmaktadır. Metabolik sendrom için en sık 2002 yılında ABD Ulusal Kolesterol Eğitim programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program-NCEP, Adult Treatment Panel III-ATP III), DSÖ, Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (The European Group for Study of Insulin Resistance-EGIR) tarafından oluşturulan metabolik sendrom tanımlamaları kullanılmaktadır (39). Metabolik ve antropometrik ölçütler için çocukluk çağına uygun sınırlar ve normlar olmaması, bu nedenle erişkin değerlerinin kullanılması; MS göstergelerindeki bozuklukların kimi zaman erişkinlerdeki kadar çarpıcı değerlerde olmaması; puberteye özgü geçici insülin direnci, çocukluk çağında hiperinsülinemi tanımı ya da santral obeziteyi göstermek için bel çevresine ilişkin iyi tanımlanmış sınırlar bulunmaması çocuklarda MS tanısı koymak zorlaştırmakta ve MS'un tanımı için evrensel olarak uzlaşı sağlanamamasına neden olmaktadır (6, 40). MS için standart

tanımlamaların olmaması çalışmaların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir (39). Golley ve arkadaşlarının yaptığı ve farklı MS tanımlamalarının kullanıldığı bir çalışmada, MS sıklığı %0 ile %59 arasında farklı oranlarda saptanmıştır (41).

IDF, 2006 yılında MS kriterlerini yayımlamış ve santral obeziteyi olmazsa olmaz kriter olarak belirlemiştir. Santral obezite bel çevresi ile tanımlanmaktadır (42). Obezite dışında, hipertansiyon, açlık hipertrigliseridemisi, açlık yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ve açlık hiperglisemisi kriterlerinden en az 2 tanesinin olması MS tanısı için yeterlidir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. IDF tarafından önerilen çocuklar ve ergenler için Metabolik Sendrom tanımı.

Yaş grupları	Obezite durumu (BÇ)	Kan basıncı	HDL-K	Trigliserid	Kan şekeri
6-10 yaş	≥ 90p				
10-16 yaş*	>90p	SKB ≥130mmHg veya DKB ≥ 85 mmHg	<40mg/dL	>150 mg/dL	AKŞ>100mg/dL veya Tip2 DM varlığı
>16 yaş*	E: >94cm K: >80cm	SKB ≥ 130mmHg veya DKB ≥ 85 mmHg veya HT tedavisi almak	E: <40 mg/dL K: <50 mg/dL	>150 mg/dL	AKŞ>100mg/dL veya Tip 2 DM varlığı

BÇ: *bel çevresi ;* HT: *hipertansiyon;* HDL-K:*yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol;* SKB: *Sistolik kan basıncı* ; DKB: *Diastolik kan basıncı*; AKŞ: *açlık kan şekeri;* E:*erkek;* K: *kız;*
*MS tanısı için, santral obezitenin yanı sıra diğer dört faktörden en az ikisi olmalı

2.1.5.1.2. Metabolik Sendrom Prevelansı

Tüm toplumları kapsayan 378 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde ortalama metabolik sendrom prevelansı %3.3 (%0-%19,2), fazla kilolu çocuklarda %11,9 (%2,8-%29,3), ve obez çocuklarda %29,2 (%10-%66) bulunmuştur (43). Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocukluk çağında görülen metabolik sendrom

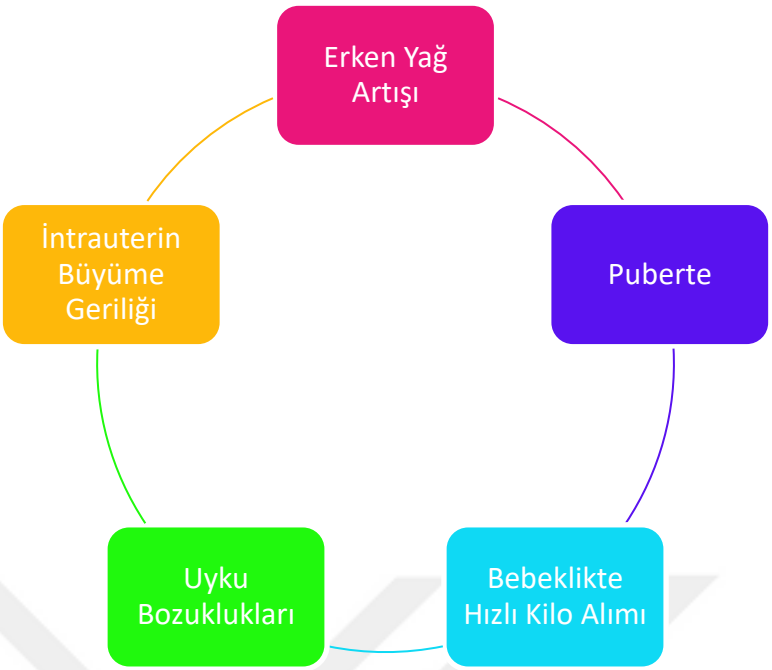
sıklığının önemli düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Marmara Pediatrik Endokrin Grubu'nun çok merkezli olarak yaptığı bir çalışmada yaşları 10-18 arasındaki 105 çocuğun %14,2'sinde prediyabet (bozulmuş açlık glukozu ve/veya OGTT'de ikinci saat glukoz düzeyi 140-200 mg/dl arasında) saptanmıştır (44). Yaşları 2-18 yıl arasında değişen (81 kız, 49 erkek) 131 obez vakada DSÖ kriterlerine göre yapılan çalışmada metabolik sendrom prevalansı obez çocuk ve adolesanlar arasında %20 bulunmuş (45). Çizmecioğlu ve arkadaşlarının 10-19 yaş aralığındaki çocuklarda IDF kriterlerini dikkate alarak yaptıkları çalışmada metabolik sendrom sıklığını normal kilolularda %2.3, kilo fazlalığı olanlarda %5.5, obezlerde %28.1 bulunmuştur (34).

2.1.5.1.3. Metabolik Sendrom Patofizyolojisi

Obez olguların hepsi MS geliştirmez. MS gelişimini kolaylaştıran bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (Şekil 2.2). Bu risk faktörleri intrauterin dönemden itibaren tanınmaya başlanmıştır. İntrauterin büyüme geriliği, insulin direnci ve MS açısından risk oluşturan bir durumdur. Sorunun temelinde, fetal dönemde besinlerin transplasental geçişinin yetersiz olması ve buna bağlı kas, karaciğer ve yağ dokusunda insulin direnci oluşturularak yaşamın sürdürülmeye çalışılması yatar. Buna ‘’fetal programlama’’ denir (39).

Bebeklik döneminde hızlı kilo alımı; normalde 4-5 yaşından sonra görülen yağ dokusu artışının erkene kayması puberte döneminde görülen insulin direncinin artışı metabolik sendrom için risk oluşturan faktörlerdir (46).

MS patogenezinde en önemli faktör insulin direncidir (39).



Şekil 2.2: Obez çocuklarda MS gelişimindeki risk faktörleri

2.1.5.1.3.1. İnsülin Direnci

İnsülin, karbonhidrat ve lipit metabolizmasının anahtar düzenleyici bir hormonu olup, enerji dengesinin obezite lehine dönüştürülmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Temel işlevi, kandan hücrelere glikoz alımını arttırmaktır (47). İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması; başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden salınması, hedef doku hücrelerdeki özgün reseptörlerle bağlanarak hücre içinde etkisini göstermesi gerekmektedir. Bu basamakların herhangi birinde veya bir kaçında gerçekleşebilecek bir aksama, organizmanın insüline normalin altında yanıt vermesi ile sonuçlanacaktır. Bu durumda oluşan insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır. Böylelikle hipergliseminin önlenebilmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içine girer, sonuçta normoglisemi sağlanırken, insülin düzeyinde de normale göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (48).

Erişkinlerdeki çalışmalar, metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin insülin direnci olduğunu ve insülin direnci derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Bir başka deyişle, obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendromda ise insülin direnci obeziteden bağımsız olarak temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu vakalarda obezitenin insülin direncine bağlı olması daha muhtemel görünmektedir. Yağ dokusunun, özellikle de viseral yağ dokusunun artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra, kas hücreleri içindeki yağ birikiminin de insülin duyarlılığında önemli rol oynadığı bilinmektedir (49, 50).

İnsülin direnci en yaygın olarak obezite ile ilişkilidir. Ancak obez kişilerin tamamında direnç olmamakla beraber, obez olmayan çocuklarda ve yetişkinlerde insülin direnci oluşabilmektedir. İnsülin direnci hamilelik veya ergenlik gibi normal fizyolojik durumlarda da ortaya çıkabilir. Çocuklarda insülin direnci için standartlar oluşturulmamıştır. Bunun nedeni, insülin duyarlılığını ölçmek için çeşitli tekniklerin kullanılması, insülin duyarlılığı için normatif dağılımlar oluşturmak için yeterli kohort büyüklüğünün bulunmaması ve insülin direnci için uzun vadeli sonuçlara ilişkin tanımları ilişkilendirmek için yeterli geniş çalışmaların bulunmamasından kaynaklanmaktadır (51).

Gençlerde insülin direnci, vücut birikimini ve ergenlik gelişimini destekleyen fizyolojik bir durumdur. Ergenlikte, insülin direnci doruğa ulaşır ve daha sonra prepubertal değerlere düşer. Yaş, cinsiyet ve etnik köken çoğunlukla insülin direncini etkiler (52).

Hiperinsulinemik öglisemik klemp, insülin duyarlılığının ölçümü için genellikle geçerli ve güvenilir (altın standart) olarak kabul edilir. Bununla birlikte, zaman alıcı olması, intravenöz infüzyon gerektirmesi, sık kan örneği alınması ve maliyetli olması nedeniyle uygulanması zordur. Sadece araştırma için kullanılacak testlerdendir (51).

İnsülin duyarlık testlerinden biri olan homeostasis model assessment-insülin rezistans (HOMA-IR) klinik pratiğinde kullanılan testlerden biridir. Hiperinsulinemik öglisemik klemp testi ile yüksek korelasyon göstermektedir (53, 54). Pubertal

dönemde fizyolojik hiperinsülinizm olması nedeniyle HOMA-IR değeri prepubertal kızlarda >2,22, erkeklerde>2,67; pubertal kızlarda 3,82, erkeklerde >5,22 olan olgularda insülin direnci olduğu kabul edilebilir (55).

2.1.5.1.3.2. Hipertansiyon

Obez çocuklardaki kan basıncı (KB) değerlerinin, erişkin dönemde görülebilecek kardiyovasküler sistem hastalık riskleri açısından önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir. Çocuklarda hipertansiyon (HT), ortalama sistolik ve/veya diyastolik KB'nın bir hafta ara ile en az üç ölçüm sonrası cinsiyet, yaş ve boya göre 95 persentil veya üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (56). Çocukluk çağında yaklaşık %1-5 oranında görüldüğü düşünülen HT'nin sıklığı son yıllarda hızla artış göstermektedir (57). Hipertansiyon prevalansındaki artıştan sorumlu tutulan en önemli nedenlerden biri obezitedir. VKİ ≥90. persentil olan çocuklarda HT sıklığı 2,5-3,7 kat artmaktadır (56). Obez çocuklarda HT prevalansının %11-30 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (58).

Obezite ile ilişkili HT'nin patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar arasında otonomik fonksiyon bozukluğu, yüksek insülin ve leptin düzeyleri, vasküler yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler, böbreklerde görülen değişiklikler ve renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, diyette artmış fruktoz alımı, ürik asit yüksekliği sayılabilir. Tüm bu mekanizmalar arasında en önemlisinin otonomik fonksiyon bozuklukları olduğu düşünülmektedir (59, 60).

Obezite ile HT ilişkisi incelendiğinde göze çarpan en önemli hormonal patolojilerin başında insülin direnci ve hiperinsülinemi gelmektedir. Hiperinsülinemi, sempatik sinir sistem aktivasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonu aracılığı ile total periferik direnci arttırırken; renal sempatik sistem aktivasyonu ve aldosteron artışı üzerinden sodyum reabsorbsiyonunu, dolayısıyla plazma hacmini arttırmaktadır (56).

2.1.5.1.3.3. Dislipidemi

Obezitenin aterosklerozu kolaylaştırıcı etkisi, dislipidemi ile birlikte artmaktadır. Özellikle hiperinsülinizm karaciğerden trigliserid yapımını arttırmaktadır. Karaciğerde lipojenik enzimler insülin ile uyarılır. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler-Kolesterol (VLDL-K) üretimi artmakta, HDL-K düzeyi azalmakta, aterojenik düşük yoğunluklu lipoproteinler-Kolesterol (LDL-K) düzeyi artmaktadır (39). Serbest yağ asitleri (SYA) hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemekteler (61). İnsülin direnci ve dislipidemi varlığında endotelyal disfonksiyon çok erken yaşlarda başlamakta, hatta çocuklarda aterosklerotik plak oluşumu görülebilmektedir (39).

2.1.5.1.3.4. Abdominal (Santral) Obezite

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok SYA'nin geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir. Viseral yağ; açil CoA'nın önemli bir kaynağı olmanın yanı sıra, adiponektin düzeyinin ayarlanmasında da önemlidir (61).

2.1.5.2. Obezitenin yol açtığı diğer sorunlar

1- **Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit:** Obezite ve insulin direncinin önemli komplikasyonlarından biridir. Yapılan bir çalışmada obez çocuk ve adolesanların %58'inde karaciğer yağlanması saptanmıştır (62). Yağ dokusunda lipolizin artması, yağ içeriği yüksek diyet alınması ve lipid oksidasyonunda azalma karaciğere lipid girişini artıran faktörlerdir. Ayrıca

karaciğerde de novo lipid sentezinin artması, VLDL-K salınımının azalması, trigliserid yapımının artması karaciğer yağlanmasını artırmaktadır (63).

2- **Solunum Bozuklukları:** Solunum bozukluklarından sayılan uyku-solunum bozukluğu, yaşları 7-15 arasında olan obez çocukların üçte birinde görülmektedir (64). Obstrüktif apne ve hipopne dönemleri en önemli uyku-solunum bozukluğudur. Görülme sıklığı obezitenin derecesiyle ilişkilidir (39).

3- **Astım:** Astımlı obez çocuklarının %44'ünün obez olduğu, bu çocuklarda atopi ve aile öyküsü açısından obez olmayan olgulara göre fark bulunmadığı görülmüş (65). Astımı olan obez çocuklarda, obez olmayanlara göre üst hava yolu akımında azalma ve proinflamatuar değişiklikler olduğu gösterilmiştir (66).

4- **Ortopedik Sorunlar:** Ayak tabanı düzleşmesi, femur başı epifiz kayması sıklığı obez çocuklarda artmıştır. Ayrıca kilo artışı ile dengenin daha az sağlanabildiği, bu nedenle travma ve kırık riskinin artığı belirtilmektedir (39).

5- **Hiperandrojenizm ve Polikistik Over Sendromu (PKOS):** Overlerde insulin reseptörleri yoğun olarak bulunur. İnsülin overlerde reseptörlere bağlanarak androjen üretimini uyarmaktadır. Obezite PKOS'un klinik olarak ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Klinik olarak hiperandrojenizmli olgularda ciltte akantozis nigrikans, erkek tipi saç dökülmesi, sabore, akne, hirsutizm görülebilmektedir (39, 67).

6- **Psikososyal Komplikasyonlar:** Obez çocuklar genellikle toplumda ayrımcılık yapılan, dışlanabilen, öz güven sorunu yaşayan bireyler olduğundan sosyal çevreleri daha kısıtlı hale gelir (68).

7- **Gastroözofageal Reflü (GÖR), Kolelitiazis:** Adolesan dönemde obezite derecesi ile GÖR ilişkisi gösterilmiştir (69). Çocuk ve adolesanlarda safra

taşı sıklığını araştıran bir çalışmada en önemli risk faktörlerinden birisinin obezite olduğu görülmüştür (70).

8- **Kronik İnflamasyon:** Obez olgularda koroner arter hastalığı riskini artıran bir diğer faktör ise metabolik sendromdaki ‘’proinflamatuar’’ durumun varlığıdır. Özellikle visseral yağ dokusundan salının sitokinler inflamatuar etkiye katkıda bulunurlar (71).

Obezitenin yukarda bahsedilen sorunları dışında yorgunluk, yalancı jinekomasti, erkek dış genital yapının küçük görünümü, ısı intoleransı, cilt kıvrım yerlerinde intertrigo ve ısı raşı gibi sorunlarda görülebilmektedir (39).

2.1.6. Obezitenin Kemik Gelişimi Üzerine Etkisi

Vücuttaki fazla yağ dokusunun büyüyen kemik dokusuna yararlı ya da zararlı olup olmadığını belirlemek zordur. Bazı araştırmalarda aşırı kilolu çocuklarda ve ergenlerde normal kilolulara göre daha fazla kemik kütlesi bildirirken (72-74), diğerleri şişmanlığın daha az kemik kütlesiyle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (75-77). Çocukluk çağı kemik dokusu ve obezite ile ilgili bu araştırmalardaki tutarsızlıklar, kısmen, aynı yaştaki aşırı kilolu ve normal kilolu çocuklar arasındaki kemik kütlesini karşılaştırırken, kullanılan metodolojik sınırlamalara bağlanabilir (16). Obezitedeki daha büyük kemik kütlesi, fazla kilo veya aşırı yağ dokusu tarafından üretilen hormonlar nedeniyle kemik üzerindeki daha fazla mekanik yükten kaynaklanabilir. Ayrıca, bölgesel yağ dağılımı, kemik kütlesini obeziteden bağımsız olarak etkileyebilir.

Kemik dokusunun olgunlaşmasının başlaması için zorunlu bir yağ seviyesi gereklidir. Bununla birlikte, aşırı yağlanma, artmış kemik büyüklüğü ile ilişkili olmasına rağmen, kemik kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilmektedir. Ergenlik yıllarında vücut yağları erkeklerde daha büyük kemiklerle, kızlarda daha büyük ve daha yoğun kemiklerle ilişkilendirilmiştir (78). Ergenlik döneminde kemik kütlesi ve büyüklüğündeki farklılıklar erkekler ve kadınlar arasında belirgin olduğu için cinsiyet, obezite ve kemik sonuçları arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Ergenlerin bir

çalışmasında, toplam vücut yağ kütlesi kadınlarda kemik kütlesi ile ilişkili iken, erkeklerde ise bu ilişki gösterilememiştir (79, 80).

Pollock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prepubertal dönemde prediyabetik aşırı kilolu çocukların kemik kütlesinin normal kilolu çocuklara göre daha düşük olduğu görülmüştür (81). Bu çalışma bozulmuş glukoz düzeylerinin büyüyen iskelet üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermektedir. İnsülin direncinin kemik gelişimi üzerindeki potansiyel olumsuz etki mekanizmaları bilinmemekle beraber bazı hipotezler öne sürülmüştür: Azalmış osteoblast fonksiyonu, artmış osteoklast ve osteosit fonksiyonları, aşırı nonenzimatik glikasyon ve D vitaminin endokrin fonksiyonundaki değişiklikler bunlar arasındadır (16). Bir başka çalışmada kardiyometabolik risk faktörlerinin sayısı artıkça kemik mineral yoğunluğunun azaldığı görülmüştür (16). Kemik kütlesi ile toplam vücut yağı arasında pozitif, visseral yağ ile negatif bir ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, toplam vücut yağından ziyade viseral yağ miktarının, kemik kütlesinin nihai bağımsız belirleyicisi olduğu görülmüştür (81).

Dolaşımdaki D vitamini düzeyleri, insülin direnci ile ters orantılıdır ve bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır (16).

Hayvan çalışmaları, leptin tedavisi sırasında, düşük leptin dozlarının kemik oluşumunu uyarabildiği ve kemik kaybını önleyebildiği, ancak leptinin daha yüksek konsantrasyonlarda kemik oluşumunu baskıladığı ve kemik rezorpsiyonunu arttırdığı; bu da leptin tedavisine iki modlu yanıtının olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, yüksek seviyelerde adipozitenin, büyüme sırasında kemik kütlesinin birikmesini engelleyebilmesinin bir yolu, hiperleptinemidir (82).

2.2. KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

KMY, kemik yoğunluğunda azalmaya neden olan sistemik hastalıkların tanı ve takibinde en önemli nesnel değerlendirme parametrelerinden biridir. Kemikteki kırılganlık (veya dayanıklılık) kemiğin yapısındaki matriks ve mineral madde miktarı

ile orantılıdır. Lokal bir patoloji veya sistemik bir hastalık sonucu kemiğin birim alanındaki mineral madde azlığı fraktür riskini artırmaktadır (83).

Kemik yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesi olduğundan KMY ölçümü kemikte kırık oluşma riskinin saptanması açısından son derece önemlidir (83, 84). KMY ölçmek için birçok teknik olup bu teknikler içinde en uygun ve en yaygın kullanılanı Dual (çift) enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA)'dır (84, 85).

2.2.1. Dual Enerjili X-RAY Absorbsiyometrisi (DEXA)

DEXA, 1988'de Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından klinik kullanım için onaylandıktan sonra, kemik mineral yoğunluğunu ölçümünde önemli bir yer edinmiş ve günümüzde kemik yoğunluğu ölçümünde en uygun, en yaygın kullanılan yöntem olmuştur. Kemik kütle ölçümleri, 1998 yılında, kimyasal analiz, doğrudan diseksiyon, kantitatif USG ve daha sonra CT/MR görüntülerine karşı diğer teşhis yöntemleri ışığında geçerliliğini sağlamlaştırmıştır. DEXA, daha kısa tarama süreleri ve daha az radyasyona maruz kalma, nispeten ucuz olma, görüntülerini yorumlama kılavuzları ile ilgili uzun süreden beri süregelen bir fikir birliğinin olması nedeniyle diğer görüntüleme seçeneklerine kıyasla daha avantajlıdır (84-87).

2.2.1.1. Uygulanma Prensibi

Tüm iskeletin veya vertebra, kalça gibi belirli bölgelerin KMY ölçümü, X-ışını absorpsiyometrisi kullanılarak, X-ışınlarının kemikteki kalsiyum kristalleri tarafından emilmesine dayanır. DEXA cihazı, hasta kemikleri boyunca iki farklı enerji tepe noktası olan düşük dozlu bir X-ışını gönderir. Bir tepe, temel olarak yumuşak doku, diğeri kemik tarafından emilir. KMY, kemik ve yumuşak doku arasındaki emilim farkından hesaplanır. Bilgisayar yazılımı, görüntüdeki kemiğin sayısal yoğunluğunu hesaplar ve bunu sağlıklı genç yetişkinlerin ortalamasıyla ve referans popülasyonunun yaşa uygun kontrolü ile karşılaştırır. Hasta tarafından

alınan radyasyon dozu, yüksek uzaysal çözünürlük gerekmediğinden göğüs röntgeni dozunun beşte biri ile yarısına eşdeğerdir (84).

DEXA sistemlerinde genel olarak L1-4 vertebralar posteriyor-anteriyor (PA) veya anteriyor-posteriyor (AP) projeksiyonda tetkik edilirler. DEXA çekimlerinde amaç vertebra korpusunun KMY değerinin hesaplanmasıdır. Lateral DEXA incelemeleri kortikal kemiği oluşturan vertebra oluşumlarını ekarte ederek, trabeküler kemiği oluşturan vertebra korpusunun yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak vermektedirler (88-90).

2.2.1.2. DEXA'nın Yorumlanması İçin Referans Standartlar

DEXA'nın referans standartlarından olan t ve z skorları tekniğe ve referans popülasyonlara göre değişmektedir. T-skoru, genç (25-45 yaş) yetişkinler için ortalama KMY'ndan standart sapma (SD) sayısıdır. T-puanı - 2.5, genç yetişkinler için ortalama KMY'nin 2.5 SD altında olan bir KMY değerini temsil eder. z-skoru, aynı yaş ve cinsiyetten insanlar için ortalama KMY değerinden elde edilen SD sayısıdır.

2.2.1.3. DEXA'nın Çocuk ve Gençlerde Endikasyonları

Anormal KMY ile ilişkili tıbbi durumları olan çocuklar veya gençler için DEXA endikasyonları şunlardır (85):

1- Üç aydan uzun süredir glukokortikoid tedavisi alan (veya alması beklenen) bireyler

2- Maligniteler için radyasyon veya kemoterapi alan bireyler

3- KMY'yi olumsuz etkilediği bilinen endokrin bozukluğu olan kişiler (örn.,Hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, büyüme hormonu eksikliği veya Cushing sendromu)

4- Aşırı kırık riski (osteogenezis imperfekta, osteopetroz) veya yüksek kemik yoğunluğu olduğu bilinen kemik displazileri olan kişiler

5- KMY'yi değiştirebilecek tıbbi koşulları olan kişiler (a) Kronik böbrek yetmezliği b) Romatoid artrit ve diğer inflamatuar artritler c) Anoreksiya nervoza ve bulimiyi içeren yeme bozuklukları d) Organ nakli e) Uzun süreli immobilizasyon f) Gastrointestinal malabsorpsiyon, inflamatuar barsak hastalığı, malnütrisyon, osteomalazi, D vitamini eksikliği, akromegali, siroz, HIV enfeksiyonu, floridlere uzun süre maruz kalma gibi ikincil osteoporoz ile ilgili durumlar)

DEXA, osteopetroz veya uzun süre floride maruz kalma gibi patolojik olarak artmış KMY ile sonuçlanan koşulları olan bireylerin tanısında, evrelemesinde ve izlenmesinde kullanılabilir (85, 91).

2.3. FİBROBLAST GROWHT FAKTÖR 21

2.3.1. FGF 21 ve FGF Süper Familyası

FGF'ler, 22 polipeptidden oluşan, hücre büyümesi, farklılaşması, anjiyogenez, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi-onarımı ve metabolik düzenlemeyi içeren sayısız biyolojik fonksiyonda kritik rol oynar. Her ne kadar tüm aile üyeleri yapısal olarak ilişkili olsalar da, FGF'ler dizi homolojisi ve filogeni (evrimsel soy ilişkisi) farklılıkları temelinde altı homolog alt aile olarak gruplandırılmıştır. Endokrin FGF'ler (FGF19, FGF21 ve FGF23) dolaşımda hormonlar gibi davranırlar. Heparin/heparan sülfat varlığında bile, oldukça düşük afiniteli FGF reseptör (FGFR)'lere bağlanırlar. Aynı kökten gelen FGFR'lerini bağlamak, dimerize etmek ve aktive etmek için koreseptörler olarak tek α- ve β-klotho olarak adlandırılan tek geçişli transmembran glikoproteinleri gerektirir. FGF19, FGF21 ve FGF23, safra asidini, glikozu ve lipit metabolizması, D vitamini-fosfat homeostazısında rol alır. Açlık esnasında metabolitlerin adaptasyonunu sağlayan ve vücut homeostazınının korunmasında kritik rol oynayan organlar arasında endokrin sinyal akslarına katılırlar. Buna göre, endokrin FGF genlerinde oluşan mutasyonlar, otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm ve tümör kaynaklı osteomalazi

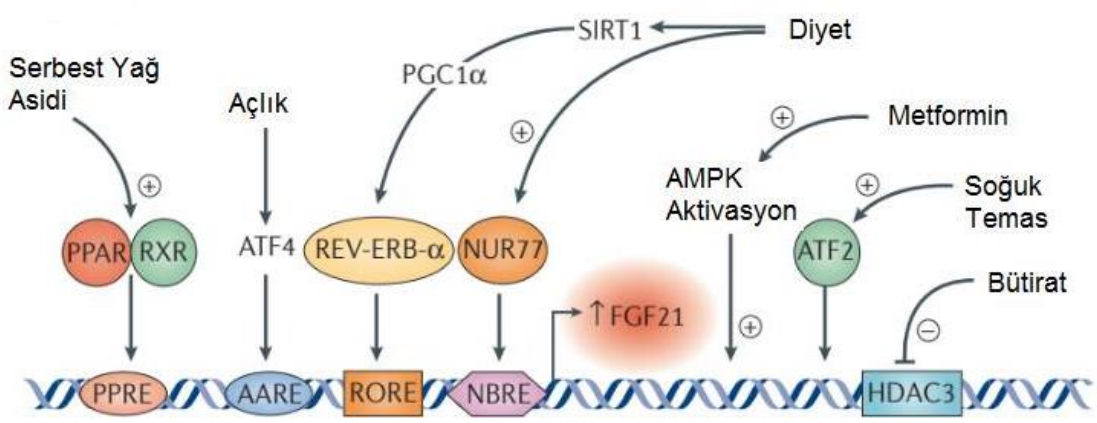
dahil olmak üzere çeşitli konjenital hastalıkların patogenezinde yer alırlar. Obezite, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı ve kanser gibi kronik hastalıklarda FGF'lerin dolaşımdaki konsantrasyonlarında belirgin değişiklikler görülebilmektedir. Dolayısıyla, endokrin FGF'ler hastalıkların ve risk faktörlerinin biyolojik belirteçleri olarak fonksiyon görebilmektedir (9).

2.3.2. FGF 21 Genel Özellikleri

FGF21, ilk olarak 2000 yılında tanımlanmış olup, insan FGF ailesine ait 181 amino asitten oluşan bir peptiddir (7, 92). Esas olarak karaciğerde olmak üzere pankreas, iskelet kası, yağ dokusu ve plasenta gibi metabolik olarak aktif dokularda üretilir (93).

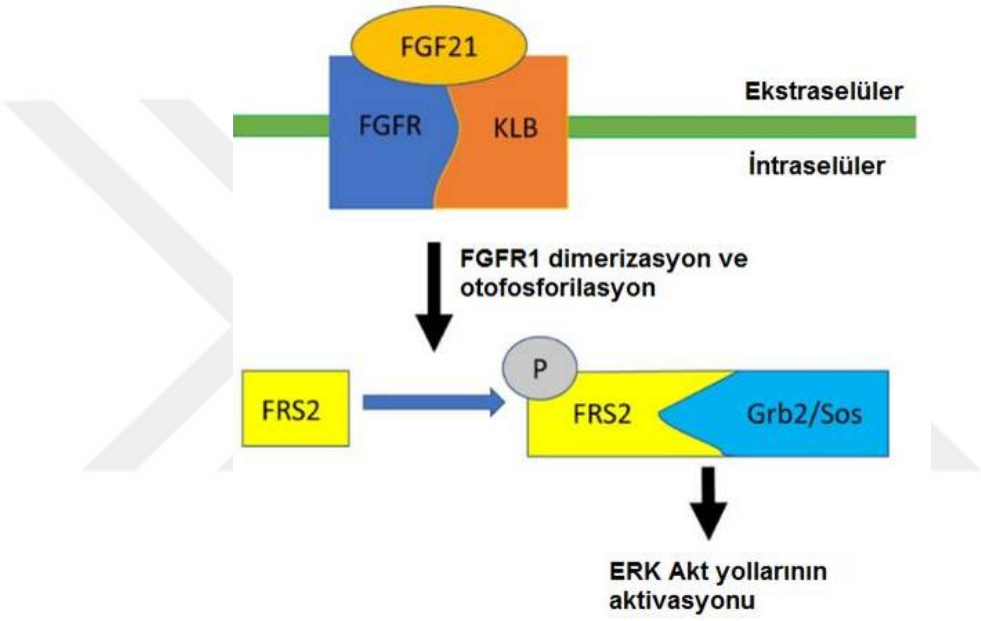
2.3.3. Gen regülasyonu ve FGF-21 Sinyaline Özgü Özellikler

FGF21 transkripsiyonu, yağ asidi duyarlı peroksizom proliferatör reseptörler (PPARs), beslenme durumu (açlık ve yeniden besleme rejimleri) ve ilaçlar (metformin) ile kontrol edilir. Açlık, ketojenik ve yüksek karbonhidrat diyetleri, serbest yağ asitleri ve nükleer reseptör agonistleri FGF21'in ana transkripsiyonel indükleyicileri olarak tanımlamıştır (Şekil 2.3) (9).



Şekil 2.3: FGF 21'in transkripsiyonel düzenlemesi.

İşlevsel FGF21 reseptör kompleksi, FGF21 sinyalleşmesi için gerekli olan FGF reseptör (FGFR) ve bunun eş reseptörü β-klotho'dan (KLB) oluşur. FGF21'in reseptör kompleksine bağlanması, FGFRl'in dimerizasyonuna, otofosforilasyonuna ve FGFR substrat 2 (FRS2)'nın fosforilasyonuna neden olur, bu daha sonra ektraselüler sinyal regüle eden kinaz (ERK) ve Akt (serin/treonin kinazı) sinyal yollarını aktive etmek için büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2(Grb2) / Ras guanin nükleotit değişim faktörü (Sos) ile bir kompleks oluşturur. ERK de çekirdekteki ve sitozoldeki hedef proteinleri fosforiller (Şekil 2.4) (93).



Şekil 2.4: FGF21 etki mekanizması (94).

ERK: *Extracellular signal regulated kinase*, FGFR, *fibroblast büyüme faktörü reseptörü,* KLB*: β klotho,* FRS:*fibroblast büyüme faktörü reseptörü substratı 2*, Grb2:*büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2,* Sos: *Ras guanin nükleotit değişim faktörü,* Akt:*serin/treonin kinazı*

FGF21, etki mekanizmalarının çoğunu FGFR1 (FGF reseptör-1) aracılı ile gerçekleştirmesine rağmen, diğer fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FGFR2-4) de etki ederler. FGF21'in doku selektif metabolik etkileri, reseptör özgünlüğü ile kontrol edilir. FGF19 gibi, FGF21 de organizmada in vivo sinyal mekanizmalarının hayati bir bileşeni olarak β-klotho gerektirir ve FGFR1c ile etkileşir (9). FGFR1c'nin, FGF21'in bütün in vivo fonksiyonlarına aracılık etmek için yeterli olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında FGFR1c'nin FGF21'in in vivo etkileri için özellikle önemli olduğunu gösterilmiştir (95, 96). Ancak FGFR1c'nin karaciğerde eksprese edildiği düşünülmemektedir (97).

FGF21'in açlık nedeniyle uyarılması, PPARα'yı gerektirir (98). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, PPARα'nın FGF21 transkripsiyonunu uyarma için glukokortikoid reseptörü ile işbirliği yaptığını göstermiştir (99). Hepatik FGF21, sodyum butirat, dioksinler ve metformin gibi ilaçlar tarafından düzenlenir. FGF21, beyaz yağ dokusunda (BYD) PPAR-γ ile açlık ve yeniden besleme rejimleri ile uyarılır (9).

FGF21, bir aktive edici transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) bağımlı mekanizma ve otofaji yoluyla farklı stres türlerinin neden olduğu bir miyokin olarak da bilinir (100). FGF21'in iskelet kasından salınması, artan BYD'nun esmerleşmesine (browning) yol açar (101). Ayrıca soğuk havalarda deri altı yağ gibi termojenik potansiyele sahip kahverengi yağ dokusu (KYD) tarafından da indüklenir (102, 103).

2.3.4. FGF-21'in Glikoz Metabolizması Regülasyonundaki Rolü

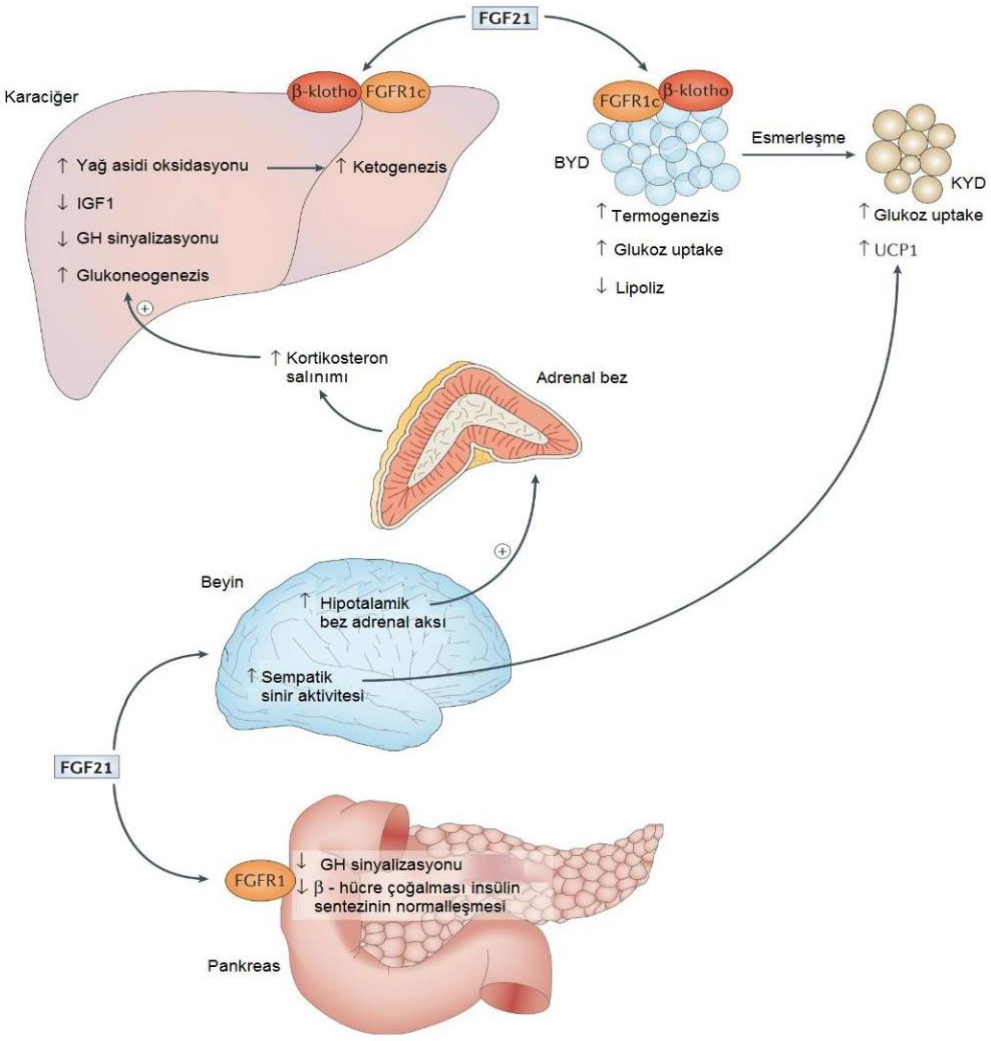
FGF21, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı uyararak kortikosteron salınımını sağlar. Böylece hepatik glukoneogenezise yol açar (104). Ayrıca sempatik sinir aktivitesinin arttırılması yoluyla yağ dokusuna sinyal göndererek lipolizi ve glikoz alımını uyarır (9).

FGF21, karaciğerde büyüme hormonu sinyalalizasyonu inhibe ederken, ketogenezi destekler (9). Uzun süreli açlıkta yağ asidi oksidasyonunu ve glukoneogenezi uyarır (105). FGF21, hepatik glikoz salınımını azaltarak, BYD esmerleşmesine ve kan glukoz düzeyinin normal aralıklarda tutulmasına katkı sağlamaktadır (106, 107). BYD'da lipolizi azaltır, termogenezi artırır. Hem BYD'da hem de KYD'da glikoz alımını uyararak ve BYD esmerleşmesini tetikleyen bir adipokin gibi çalışır.

FGF21 pankreas adacık hücrelerinde, insülin sentezinin düzenlenmesine katkıda bulunarak β hücre proliferasyonunu inhibe eder (Şekil 2.5) (9).

Uzun süre açlık sonrası beslemede veya aşırı besleme sırasında, FGF21 bir insülin duyarlılaştırıcı olarak insülin etkisini artırır ve glikoz üretimini azaltır (108-110).

FGF21 aracılı β hücrelerin korunmasının en az iki mekanizmadan kaynaklandığı öne sürülmüştür: 1-FGF21'in pankreas β-hücre fonksiyonunu koruma kabiliyeti (serum glukoz ve trigliserit seviyelerini düşürerek glikolipotoksisiteyi azaltması), 2-Apopitoz oranını düşüren AKT sinyal yolunu aktive etme kabiliyeti (11). Kharitonenkov ve arkadaşları FGF21'in glisemik etkisinin, adipositlerdeki glikoz taşıyıcı GLUT l'in artışına bağlı olabileceğini ortaya koymuştur (10, 111). İnsanlarda, obezite ve tip 2 DM gibi insüline dirençli durumlarda FGF21 seviyeleri artmıştır (94). FGF21'in diyabetik durumlar altında glikolipotoksisite ve sitokin kaynaklı apoptozise karşı koruyucu bir rolü varken, β hücre fonksiyonunu ve sağkalımı arttırdığını gösterilmiştir (112, 113). Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek plazma FGF21 seviyesinin tip 2 DM'un bağımsız bir belirleyicisi olduğu görülmüştür (114).



Şekil 2.5: FGF21'in plörotropi* metabolik etkileri.

* Bir genin birden fazla fenotipik etkiye sahip olması

2.3.5. FGF-21'in Açlığa Adaptasyon Sürecine Etkisi

FGF21, glikoz ve lipit homoeostazı üzerinde yararlı etkileri olan önemli bir enerji metabolizması düzenleyicisidir (94). Hayvan çalışmalarında, FGF21 kan şekeri seviyesini düşürdüğü ve glukagon sekresyonunu inhibe ettiği görülmüştür (9). FGF21'in lipolizde, karaciğer ketogenezinde, büyüme hormonu sinyalinin inhibisyonunda oynadığı roller, vücudun açlık sırasında geliştirdiği mekanizmalardandır. Bu nedenle, FGF21'in aşırı eksprese edildiği farelerde, uzun süreli bir açlık sırasında ana enerji kaynakları haline gelen artmış karaciğer ketogenezi ve BYD lipolizisi görülür. Bu da enerji kullanımının düzenlenmesinde oldukça önemli görünmektedir (105, 114).

FGF21 aşırı eksprese edilen farelerde, vücut sıcaklığında 10 ° C'lik bir düşüş olur ve uzun süre aç kalamazlar. FGF21 uygulaması, açlığa bağlı halsizliği düzenleyen hipotalamik nöropeptitin (NPY) gen ekspresyonunu arttırsa da, vücut sıcaklığı üzerindeki etkisi olasılıkla metabolik duruma ve FGF21'e maruz kalan dokuya bağlıdır. FGF21, karaciğerdeki insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) sinyalini baskılayan bir mekanizmayla kalori kısıtlaması ile görülene benzer bir şekilde ömrün uzamasını sağlar (9, 115).

Hepatik FGF21, lipolizi inhibe etmek için doğrudan beyaz adipositler üzerinde etki eder. adipositik FGF21, BYD'nun esmerleşmesini uyarır ve soğuğa cevap olarak kahverengi adipositleri aktive eder. Miyositik FGF21, diyete bağlı obeziteye, insülin direncine ve kalp hipertrofisine karşı korur. Ek olarak, FGF21 polimorfizmi muhtemelen metabolik hastalıklar ile ilişkili olup FGF21, metabolik bozuklukların biyobelirteçleridir. Bu bulgular FGF21'in metabolizma, vücuttaki hasar onarımında ve hastalıklarda hepatokin, adipokin ve myokin olarak rol oynadığını göstermektedir (9, 116, 117).

2.3.6. FGF-21'in Termojenez Regülasyonundaki Rolü

BYD'da üretilen FGF21, hem BYD hem de KYD'da, bir otokrin/parakrin etkiyle termogenezi ve adiponektin indüksiyonunu düzenleyerek bir adipokin olarak

işlev görebilir (9). BYD'da bir otokrin/parakrin faktör olarak işlev gören FGF21'in ekspresyonu, beslenme veya soğuğa maruz kalmayla uyarılabilmektedir (118, 119). BYD'daki FGF21 artışına PPARγ aracılık eder (120). PPARγ aktivasyonu, rekombinant FGF21'in ana yan etkisinden, yani kemik kaybından sorumludur. Farelerde, FGF21'in farmakolojik dozları, kemik iliği mezenkimal hücrelerinin osteoklastlar yerine adipositlere farklılaşmasını teşvik ederek şiddetli kemik kaybına neden olur (121). FGF21 analoglarının etkinliği, hem UCP1'e bağlı termojenez hem de UCP1'den bağımsız termojenez aracılığıyla gerçekleşebilir (9).

2.3.7. FGF-21'in Nöroendokrin Sistemindeki Rolü

FGF21'in diyet sırasında sirkadiyen ritimleri düzenlediğini ve böylece metabolizmayı, davranışı ve üreme fonksiyonunu etkilediğini göstermiştir (122, 123). FGF21 beyin sirkadiyen ritmi ve endokrin sistemleri arasındaki ilişkide önemli bir rol oynar. Keton cisimciklerini ve glukokortikoidleri arttırma, büyümeyi bastırma, dişi üreme ve sirkadiyen davranışını modüle eder (123, 124). Obez kemirgenlerde yapılan bir çalışmada, FGF21'in, kortikotropin salınım faktörünü (CRF) uyardığını ve bunun da KYD'da lipoliz ve glikoz alımını uyardığı gösterilmiştir (124).

2.3.8. FGF-21'in Oksidatif Strese Yanıtı

Kalpte FGFR1c, β-klotho ve FGF21'in varlığı, FGF21'in kalp fonksiyonunun fizyolojik ve patofizyolojik yönlerinde belirli rollere sahip olabileceğini göstermektedir (97, 125).

FGF21- hasarlı fareler, diğer farelere kıyasla kalpte daha erken ve daha şiddetli kardiyak fonksiyon bozukluğu, remodeling, oksidatif stres ve lipid birikimi sergilerler (126).

Kardiyomiyositlerde FGF21 tedavisi, reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttır, antioksidan yolakları uyarır. Miyokardiyal iskemi, kalp hipertrofisi ve kalp yetmezliği gibi oksidatif strese bağlı durumlara karşı korumaya aracılık eder (127-129).

2.3.9. FGF-21'in İnsanlarda ve Hastalıklardaki Potansiyel Rolü

İnsanlarda FGF21 seviyeleri gece yarısında artar, sabahın erken saatlerinde zirveye çıkar ve öğleden sonra erken bazal seviyelerine düşer. Bu ritm kısmen, 3-4 saat önce kanda doruğa ulaşan serbest yağ asitlerinin dolaşımını sağlar (130-132). FGF21 seviyeleri, gıda alımına bağlı farklılıklar göstermez ve pulsatil bir şekilde sistemik dolaşıma salınır. Obezitenin serum FGF21 salınımlarındaki dalgalanmalarla ilişkili olduğu görülmüştür (133).

FGF21 uzun süreli aç kalma sırasında insanlarda orta derecede yükselir (134, 135). FGF21, glikoz, lipit ve enerji homeostazisini normalleştirebildiğinden, FGF21 mimetikleri, obezite, diyabet ve dislipidemi tedavisi için potansiyel terapötikler olarak önerilmiştir (10, 136-138). FGF21 seviyelerinin tip 2 diyabet, non alkolik karaciğer yağlanması ve multipl sklerozu olan bireylerde yükseldiği bildirildiği için bir FGF21 mimetiğinin terapötik bir yaklaşım olarak uygulanması çelişkili görünebilir (Tablo 2.4). Bununla birlikte, multipl skleroz ve obezitenin, bozulmuş FGF21 sinyallerinin ve FGF21 direnci ile ilişkili olduğu, dolayısıyla bu artışın vücudu olumsuz metabolik koşullardan korumaya yönelik olduğu ileri sürülmüştür (139).

Tablo 2.4: FGF-21'in fizyolojik rolü ve bazı hastalıklardaki değişiklikleri

	FİZYOLOJİK ROL	HASTALIKLARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER	
FGF-21	↑KC'de yağ asidi oksidasyonu ↑Ketogenezis ↑Glukoneogenezis ↑Termogenezis ↑BYD esmerleşmesi ↑Kilo Kaybı ↑Büyüme Hormonu direnci ↓Ovulasyon ↓Büyüme Hormonu Sinyalizasyonu	Metabolik Sendrom Tip 2 Diabet Koroner Kalp Hastalığı Non alkolik karaciğer yağlanması Multipl Skleroz	ARTAR
		Anoreksia Nervoza	AZALIR

2.3.10. FGF21 Kaynaklı Tedavilerin Geliştirilmesi

FGF21'in kısa yarı ömrü ve düşük biyoyararlanımı, klinik kullanımını olumsuz yönde etkilemiştir. Bu dezavantajlarına rağmen FGF21'in potansiyel olumlu

etkileri, tedaviler ile ilgili araştırmaların sürmesini sağlamıştır. FGF21 analoglarından faz 2 klinik deneylere ulaşan ilk iki preperat LY2405319 ve PF05231023'dür (9, 10, 140).

LY2405319, obezite ve tip 2 diyabetli hastalarda vücut ağırlığını ve açlık insülini azalttığı ve dislipidemiyi düzelttiği gösterilmiş olduğu bir Faz I klinik çalışmasına ulaşan ilk FGF21 analoğudur (141). LY2405319 çalışmasının sonuçları, FGF21 mimetiklerinin tip 2 diyabetin tedavisinde cazip bir seçenek olabileceği yönünde ilk klinik kanıtı teşkil etse de, bazı kaygılar ve cevaplanmamış soruların ele alınmasını gerekir. Ayrıca, LY2405319'un LDL-K'yı önemli ölçüde azalttığı, HDL-K konsantrasyonlarını arttırdığı (141) görülmüş olup diyabetli hastalarda tekrarlayan kardiyovasküler olayları önlemek için FGF21 bazlı bir tedavinin potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca hiperkolesterolemi hastalarında statinlerle yapılan ek bir tedavi olarak değerlendirilebilir. FGF21'in yarı ömrünün uzatılmasına ve proteolitik bozulmayı azaltmaya yönelik farmasötik araştırmalar da sürmektedir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel ve tanımlayıcı özellikte olan araştırmamız Haziran 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Endokrinolojisi ve Adolesan polikliniğine başvuran 8-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanların katılımıyla yapıldı.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

1. >8 ve <18 yaş arası olgular
2. Obezitenin saptanması (VKİ>95. persentil)
3. Kronik sistemik hastalığın (Diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, konjenital kalp hastalığı, tiroid hastalıkları vb.) bulunmaması
4. Herhangi bir ilaç kullanımının olmaması
5. Çalışmaya alınmayı kabul edenler

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. <8 yaş ve >18 yaş olgular
2. Ek bir sistemik hastalığı olan
3. Herhangi bir ilaç kullanımı olanlar
4. Çalışmaya alınmayı kabul etmeyenler
5. Sendromik olgular

Araştırmanın etik onayı AÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Komisyonunda 24 Nisan 2017 tarihinde 08-418-17 no ile alındı. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinden proje desteği alındı.

Çalışmayı kabul eden olgulardan onam formu alındıktan sonra, öyküde ailede obezite, metabolik sendrom varlığı, diyabet, ek sistemik hastalık varlığı sorgulandı. Olguların fizik muayeneleri yapılarak akontozis nigrikans varlığı, vücut ağırlığı, boy ve diğer antropometrik ölçümleri belirlendi. Vücut ağırlığı SECA® boy ölçerli baskül kullanılarak üzerlerinde hafif bir giysi kalacak şekilde; boy ölçümleri ayakkabısız olarak topukları, kalçası ve başı duvara yaslanmış şekilde 1 mm aralıklı sabit metre ile ölçülerek, ölçümler yaş ve cinsiyete uygun belirlenmiş Türk çocuğu normallerine göre değerlendirildi (22). Boy SDS, VKİ, %VKİ, VKİ z skor, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça çevresi oranı saptandı.

VKİ, vücut ağırlığı (kg) / boy (m2) formülü ile hesaplanarak, 5-85. persentiller arası normal kilolu, 85-95. persentiller arası çocuklar aşırı kilolu, 95. persentil üzerindeki çocuklar ise obez olarak kabul edildi.

Bel çevresi çocuklar dik pozisyonda ayakta dururken karınları serbest bırakılmış halde iken, 10. kaburga ve iliak krest arasından belin en ince olduğu yerden ölçüldü. Kalça çevresi çocuklar dik pozisyonda ayakta dururken büyük trokanterler etrafından ölçüldü. Ölçümler Türk çocuklarına göre belirlenmiş kalça çevresi normallerine göre değerlendirildi (26).

Kan basıncı ölçümleri, sabah, aç ve 30 dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda iken sağ üst koldan kolun üst 2/3 lük kısmını saracak boyutta uygun manşona sahip kan basıncı ölçüm aleti ile yapılarak; hastalar yaş,cinsiyet ve boya göre uygun persentil eğrisinde değerlendirildi. Hipertansiyonu olan olgular belirlendi. Fizik muayenede sistem bulgularının yanı sıra akantozis nigrikans varlığı, Tanner-Marshall sınıflamasına göre puberte evrelendirilmesi yapıldı (142, 143).

Laboratuvar değerlendirmeleri için incelenecek kan örnekleri gece 12 saat açlıktan sonra, sabah 08.00-9.00 arası alındı. Açlık kan şekeri, açlık insülin, lipit profili, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serbest T4 (sT4), Tiroid stimüle edici hormon (TSH), 25-OH D_3 (ng/ml) vitamini aynı gün çalışıldı. Ayrıca FGF21 düzeyi için kan örneği alındıktan sonra en geç bir saat içerisinde serum ayrılarak derin dondurucuda -80 ºC'de saklandı. Biyokimyasal değerlendirmeler AÜTF Merkez Biyokimya ve Endokrinoloji laboratuvarlarında yapıldı. Glukoz, 'glukoz hekzokinaz'

yöntemiyle; total kolesterol, ‘oksidaz’ yöntemiyle enzimatik olarak; HDL-K direk non-immunolojik yöntemle; TG <400mg/dl ise Friedewald formülü ile, >400mg/dl ise homojenik enzimatik yöntemle Roche® Modüler (Germany) otomatik biyokimya analizörlerinde; kreatinin ‘Jaffe rate blanked yöntemi’ ile; açlık insülin düzeyi ise radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle çalışıldı.

Metabolik sağlık durumu hem MS hemde Kardiyometabolik Risk Faktörler Topluluğu (KMRFT) ile değerlendirildi. Çalışma grubunda metabolik metabolik sendrom varlığı 10-18 yaş arası çocuklarda IDF kriterlerine göre araştırıldı (42).

IDF kriterlerine göre:

- Obezite (bel çevresi persentili ≥90) ile beraber aşağıdakilerden en az ikisi:
- Dislipidemi: Trigliserid ≥150mg/dL veya HDL-K ≤ 40 mg /dL
- Kan basıncı: Sistolik ≥ 130mmHg/ Diyastolik ≥ 85mmHg
- Açlık kan şekeri › 100mg/dL veya bilinen tip 2 diyabet öyküsü kriterlerini karşılayan olgularda metabolik sendrom olduğu kabul edildi.

KMRFT varlığı ise şu kriterlere göre değerlendirildi..

- Bel çevresi persentili ≥90
- Trigliserid ≥150mg/dL
- HDL-K ≤ 40 mg /dL
- Kan basıncı: Sistolik ve Diyastolik ≥90 - 95th olması
- Açlık kan şekeri › 100mg/dL

≥2 risk faktörü varsa KMRFT olarak değerlendirildi (144).

Serum FGF21 düzeyleri; Biovendor Research and Diagnostic Products marka (antikor kaplı 96-well plate human FGF21) ELISA kit (kit üretim yeri:Çek

Cumhuriyeti) kullanılarak Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile saptandı. Biomedical Tecnologies Inc. USA ELx800 (Bio-Tek Instruments, INC.) microplate okuma cihazında 450 nm'de absorbans ölçümleri gerçekleştirildi. FGF21 ELISA kit prospektüsüne göre FGF21 düzeylerinin ölçümü için serum örnekleri analizden önce buffer dilüsyonuyla 1:2 oranında seyreltildi. Analiz için standart eğri aralığı 30–1920 pg/mL. Sensitivite 7 pg/mL, intraassay ve interassay değişim sırasıyla %3,0-4,1 ve %3,6-3,9 idi.

KMY ölçümleri, AÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı Labratuarında yapıldı. Ölçümler Hologic Discovery A cihazı ile DEXA Norland yöntemi ile çalışıldı. Çocuklar cihaza sırt üstü yatırıldı. Fizyolojik lomber lordozu düzeltmek amacıyla dizler hafif büküldü. Kalça; yatay alanla 70-80^{o} açı yapacak pozisyona getirildi (supine dekubitis pozisyonu). Üç dakikada antero-posterior vertebral L2-4 bölgeden ölçüm yapıldı. KMY =g/cm^2, kemik mineral içeriği (KMİ=g) ve uzunluk (cm) olarak değerlendirildi. KMY'deki sapmalar çocukluk yaş grubunun her yaş ve cins için referans değerlerine göre z skor ile değerlendirildi. Olguların z skorları aşağıdaki formüle göre hesaplandı (145).

$$\text{KMY z skor} = \frac{\text{Ölçülen KMY} - \text{Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol KMY}}{\text{Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol standart sapma}}$$

Bu formüle göre hesaplanan Z skoru (-2)'den küçük 'düşük KMY' olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, ortanca (minumum-maksimum) olarak; nominal değişenler ise olgu sayısı ve %biçiminde gösterildi. Gruplar arası yüzdeler karşılaştırılırken Chi-square/Fisher Exact testi kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra Man Whitney U testi yada T test, ikiden fazla grup

karşılaştırılmasında ise ANOVA yada Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. Farklılığın hangi grup yada gruplardan kaynaklandığının incelenmesinde Tukey test ve Kruskal Wallis çoklu karşılaştırılma testi kullanıldı.

Sürekli veriler arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman Korelasyon Katsayısından faydalanıldı.

İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya obez gruptan 98 olgu (%69), kontrol grubundan 44 olgu (%31) olmak üzere toplam 142 olgu alındı. Çalışmaya alınan olgulardan obez grubun yaş ortalaması 13,34±2,24 yıl (9-17.7), kontrol grubunun yaş ortalaması 13.48 ± 2.87 (8,2-17,7) yıl bulundu. Obez grubun %56,1'ini kızlar %43,9'unu erkekler; kontrol grubunun ise 72,2'sini kızlar %27,3'ünü erkekler oluşturmaktaydı. Obez ve kontrol grubu olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Fizik inceleme bulgularına bakıldığında obez ve kontrol grubu arasında diyastolik, sistolik kan basınçları, boy ve boy SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

VA, VA SDS, VKİ, %VKİ, VKİ persentil, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/ kalça oranı değerleri beklenildiği gibi obez olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.1).

Veriler cinsiyet ve puberte durumları dışında Ort.±SS (Ortalama ± Standart Sapma ve min-max (minumum – maksimum) olarak verilmiştir.

Olguların laboratuvar değerleri tablo 4.2'de gösterilmiştir. Hasta grubunun AKŞ, açlık insülin, total kolesterol, trigliserid, VLDL-K, LDL-K, ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4.1: Tüm Olguların Klinik Özellikleri

	Obez (n=98)	Kontrol (n=44)	p değeri
Cinsiyet (n %)			
Kız	55 (%56.1)	32 (%72.7)	0.060
Erkek	43 (%43.9	12 (%27.3)	
Puberte durumu			
Prepubertal	9 (%9.2)	3 (%6.8)	0.754
Pubertal	89 (%90.8)	41 (%93.2)	
Yaş (yıl)	13.34±2.24 13.13 (9.06-17.7)	13.48±2.87 14.08 (8.17-17.74)	0.771
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	65.89±10.18 60 (50-112)	63.84±6.89 60 (60-85)	0.471
Sistolik kan basıncı	101.59±15.81 100 (80-162)	103.25±14.70 100 (80-135)	0.467
VA (kg)	72.51±15.56 71 (40-108)	47.23±13.64 46 (19-83)	0.000
Boy (cm)	160.20±10.43 161 (135-184)	156.79±14.04 159 (125-183)	0.109
Boy SDS	0.78±1.18 0.70 (-2.11-3.95)	0.59±1.23 0.61 (-1.69-3.88)	0.404
Ağırlık SDS	2.17±0.97 2.09 (0.39-5.32)	-0.20±1.26 -0.41 (-2.55-3.12)	0.000
%VKİ	139.94±17.17 136.5 (107.4-200.36)	95.33±1786 90.32 (67.74-152.69)	0.000
VKİ ($kg/m^{2)}$	27.96±3.79 27.78 (20.9-38.27)	18.82±3.54 18.55 (12.16-29.05)	0.000
VKİ persentil (%)	96.02±5.12 97.35 (64.43-99.98)	36.16±33.89 19.22 (0.18-99.06)	0.000
VKİ SDS	2.08±0.63 1.94 (0.37-3.78)	-0.55±1.28 -0.87 (-2.91-2.35)	0.000
Bel çevresi (cm)	92.47±10.23 93 (70-115)	72.79±11.54 75 (48-96)	0.000
Kalça çevresi (cm)	104.59±10.49 105 (80-130)	86.14±10.89 87.5 (60-104)	0.000
Bel /kalça oranı	1.13±0.14 1.13 (0.10-1.36)	1.17±0.14 1.18 (0.58-1.47)	0.038

Tablo 4.2: Tüm olguların laboratuvar değerleri

	Obez (98)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	
AKŞ (mg/dl)	87.78±7.32 88 (60-104)	83.55±5.71 83 (68-95)	0.001
Açlık İnsülin (mIU/ml)	25.19±13.22 21.85 (10.1-112-4)	10.09±3.01 10.20 (4-16)	0.000
25(OH) D_3 (ng/ml)	18.08±11.20 14.06 (5.12-49.29)	15.36±8.15 12.80 (5.20-40.40)	0.424
Total Kolesterol (mg/dl)	169.50±30.97 171.5 (110-246)	152.43±25.82 146 (102-204)	0.002
Trigliserid (mg/dl)	108.69±45.02 102.5 (42-289)	74.52±1.77 70.5 (36-136)	0.000
HDL-K (mg/dl)	45.57±12.99 44 (30-129)	49.64±10.13 48.5 (31-75)	0.045
LDL-K (mg/dl)	101.50±24.71 98.5 (46-165)	89.66±24.45 84 (55-154)	0.006
VLDL-K (mg/dl)	21.97±8.98 21 (8-58)	14.82±3.80 14 (7-27)	0.000
ALT (U/L)	18.39±8.84 17 (4-69)	12.93±4.55 12 (7-28)	0.000
AST (U/L)	21.26±7.86 20 (11-75)	20.48±5.19 19.5 (11-32)	0.815
sT4 (pmol/L)	12.06±2.49 11.52 (7.35-19.82)	11.61±1.84 11.34 (4.91-15.03)	0.734
TSH (mIU/ml)	2.53±1.49 2.20 (0-11.25)	2.49±1.76 2.15 (0.91-11.92)	0.620

* Ort.±SS (Ortalama ± Standart Sapma
** min-max (minumum – maksimum)

FGF-21 düzeyleri obez grupta 193,54±139,62 mg/dl, kontrol grubunda 158,69±151,81 mg/dl bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Tüm Olguların FGF21 değerleri

	Obez (98)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	
FGF-21 (mg/dl)	193.54±139.62 147.66 (22.53-735.79)	158.69±151.81 102.31 (11.82-853.65)	0,064

KMY z skor düzeyleri obez grupta 1.19±1.48 (g/cm^2), kontrol grubunda 0.48±1.75 (g/cm^2) bulunmuştur. Obez grubunda KMY z skor değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Tüm olguların KMY z skorları

	Obez (98)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	
KMY z skor (g/cm^2)	1.19±1.48 0.93 (-1.44 – 6.17)	0.48±1.75 0.13 (-2.67 – 5.76)	0,013

Obez ve kontrol grubunda metabolik sağlık parametrelerinden değerlendirildiğinde bel çevresi ölçümü ve Akantozis nigrikans (AN) varlığı oranları arasında fark bulunmuştur (p<0.05). Obez olguların 8'inde (%91,8) aile öyküsü mevcutken, kontrol grubunda aile öyküsü olan olgu bulunmamaktaydı. Aile öyküsü varlığı açısından ise fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Tüm olgularda bel çevresi ve AN varlığı

	Obez		**Kontrol**		
	n	**%**	**n**	**%**	p değeri
Bel çevresi persentile					
>90 th	98	100	22	51.2	0.000
< 90 th	0	0	21	48.8	
Akantozis nigrikans					
Yok	85	86.7	44	100	0.010
Var	13	13.3	0	0	

Obez ve kontrol grubunda metabolik sağlık bulguları değerlendirildiğinde MS ve KMRFT oranları arasında fark bulunmuştur ($p<0.05$). Obez grubunda MS varlığı ve KMRFT saptanma oranı anlamlı düzeyde fazladır.

Tablo 4.6: Tüm olgularda metabolik sağlık bulguları

	Obez		**Kontrol**		
	n	**%**	**n**	**%**	p değeri
MS					
Yok	83	84.7	44	100	0.006
Var	15	15.3	0	0	
KMRFT					
Yok	42	42.9	38	86.4	0.000
Var	56	57.1	6	13.6	

MS'u olan obezlerde MS'u olmayan ve kontrol grubunda cinsiyet ve puberte dağılımları arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının cinsiyet dağılımı

	Tüm Obez Olgular (98)	MS'u olmayan obezler (83)	MS'u olan obezler (15)	Kontrol (n=44)	p değeri
Cinsiyet					
Kız	55 (%56.1)	46 (%55.4)	9 (%60)	32 (572.7)	0.162
Erkek	43 (%43.9)	37 (%44.6)	6 (%40)	12 (%27.3)	
Puberte durumu					
Prepubertal	9 (%9.2)	9 (%10.8)	0 (%0)	3 (56.8)	0.447
Pubertal	89 (%90.8)	74 (589.2)	15 (%100)	41 (%93.2)	
Toplam	98 (%100)	83 (%100)	15 (%100)	44 (%100)	

HT sıklığı, tüm obez olgularda %11,2 olup, MS'u olan obezlerde %46,7, MS'u olmayann obezlerde %4,8, kontrol grubunda ise %4,5 oranında bulunmuştur. Bel çevresi persentili ve AN dağılımları MS'u olan obezlerde MS'u olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: MS‘u olmayan obez, MS’u olan obez ve kontrol grubu olgularının bel çevresi ve AN açısından karşılaştırılması

	VAR sayı (%)				
	Tüm Obez Olgular (98)	MS’u olmayan obezler (83)	MS’u olan obezler (15)	Kontrol (n=44)	p değeri
Bel çevresi persentili (>90)	98 (%100)	83 (%100)	15 (%100)	22 (%51,2)	0.000
Akantosis nigrikans	13 (%13,3)	9 (%10,8)	4 (%26,7)	0	0.006

MS alım kriterleri içinde olan AKŞ, TG, HDL-K dışında açlık insülin, total kolesterol, LDL-K, VLDL-K değerleri MS‘u olmayan obez, MS’u olan obez ve kontrol grubu olguları arasında farklı bulunmuştur.

Açlık insülin, LDL-K ve VLDL-K değerleri MS’u olmayan ve MS’u olan obez gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).

Total kolesterol değerleri MS’u olmayan obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).

Tablo 4.9: MS‘u olmayan obez, MS’u olan obez ve kontrol grubu olgularının metabolik sağlık parametreleri

	MS’u olmayan obez (83)	MS’u olan obez (15)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	
AKŞ (mg/dl)	87.18±6.93 88 (60-104)	91.07±8.74 89 (71-103)	83.55±5.71 83 (68-95)	0.001
Açlık İnsülin (mIU/ml)	24.58±13.20 20 (10.1-112.4)	28.55±13.29 22.7 (14.9-63.8)	10.09±3.01 10.20 (4-16)	0.000
Total kolesterol (mg/dl)	170.84±31.55 175 (110-246)	162.07±27.33 164 (114-214)	152.43±25.82 146 (102-204)	0.004
TG (mg/dl)	104.65±43.61 99 (42-289)	131.07±47.64 127 (60-218)	74.52±1.77 70.5 (36-136)	0.000
HDL-K (mg/dl)	47.96±13.54 45 (30-129)	40.32±6.62 38.8 (33-59)	49.64±10.13 48.5 (31-75)	0.004
LDL-K (mg/dl)	102.59±25.45 101 (46-165)	95.47±19.68 94 (63-134)	89.66±24.45 84 (55-154)	0.016
VLDL-K (mg/dl)	21.19±8.70 20 (8-58)	26.27±9.57 25 (12-44)	14.82±3.80 14 (7-27)	0.000

ALT değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunmuştur ($p<0.001$). ALT değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan obez gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4.10).

25(OH) D_3, AST, sT4, TSH değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.10: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının laboratuvar parametreleri

	MS'u olmayan obez (83)	MS'u olan obez (15)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	
25(OH) D_3 vit (ng/ml)	17.54±11.63 13.18 (5.12-49.29)	22.01±7.78 20.30 (15.22-30.50)	15.36±8.15 12.80 (5.20-40.40)	0.300
ALT(U/L)	17.98±7.54 17 (4-46)	20.67±14.22 18 (8-69)	12.93±4.55 12 (7-28)	0.000
AST(U/L)	21.34±8.20 20 (11-75)	20.80±5.85 20 (12-34)	20.48±5.19 19.5 (11-32)	0.969
sT4 (pmol/L)	11.92±2.39 11.44 (7.35-19.82)	12.84±2.93 12.48 (9.17-19.53)	11.61±1.84 11.34 (4.91-15.03)	0.455
TSH (mIU/ml)	2.59±1.57 2.14 (0-11.25)	2.22±0.94 2.5 (0.62-4.36)	2.49±1.76 2.15 (0.91-11.92)	0.847

FGF21 değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının FGF21 değerlerinin karşılaştırılması

	MS'u olmayan obez (83)	MS'u olan obez (15)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)		Ort.±SS Ortanca (min-max)	
FGF21 (mg/dl)	196.69±140.09 149.57 (32.48-735.79)	176.08±140.47 141.92 (22.53-451.87)	158.69±151.81 102.31 (11.82-853.65)	0.135

KMY z skor değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan ve kontrol grupları arasında farklı bulunmuştur ($p<0.05$). KMY z skor değerleri MS'u olmayan obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olgularının KMY z skor değerlerinin karşılaştırılması

	MS'u olmayan obez (83)	MS'u olan obez (15)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)		Ort.±SS Ortanca (min-max)	
KMY z skor (g/cm^2)	1.22±1.53 0.97 (-1.44 - 6.170)	1.09±1.25 0.56 (-0.13-3.31)	0.48±1.75 0.13 (-2.67 – 5.76)	0.044

Obez ve kontrol grubundaki kız ve erkek çocukların FGF21 ve KMY z skor değerleri arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Obez ve kontrol gruplarında ayrı ayrı cinsiyete göre FGF-21(mg/dl), KMY z skor (g/cm^2) ve VKİ SDS düzeylerinin karşılaştırılması

			Ort.±SS Ortanca (min-max)	p değeri
Obez	FGF21 (mg/dl)	Kız	189.02±136.18 145.75 (22.53-478.65)	0.626
		Erkek	199.32±145.31 152.64 (37.84-735.79)	
	KMY z skor (g/cm^2)	Kız	1.28±1.42 0.95 (-1.30- 6.17)	0.515
		Erkek	1.09±1.58 0.89 (-1.44-5.60)	
Kontrol	FGF-21 (mg/dl)	Kız	188.37±166.36 156.46 (11.82-460)	0.18
		Erkek	112.55±51.94 78.40 (19.47-187.07)	
	KMY z skor (g/cm^2)	Kız	0.68±1.71 0.27 (-1.84-5.76)	0.195
		Erkek	-0.05±1.81 -0.60 (-2.67-3.27)	

Obez grubunda FGF-21 ile yaş, VA, boy SDS, VA SDS, VKİ, %VKİ, VKİ persentil, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi, AKŞ, açlık insülin, 25(OH) D_3, total kolesterol, TG, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, ALT, AST, KMY z skor, sT4 ve TSH değerleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Kontrol grubunda FGF21 ile yaş, VA, boy, VA SDS, bel/ kalça oranı, %VKİ, VKİ, VKİ persentil, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi, AKŞ, açlık insülin, 25(OH) D_3 vit (ng/ml), total kolesterol, HDL-K, LDL-K, ALT, AST, KMY z skor, sT4 ve TSH değerleri arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

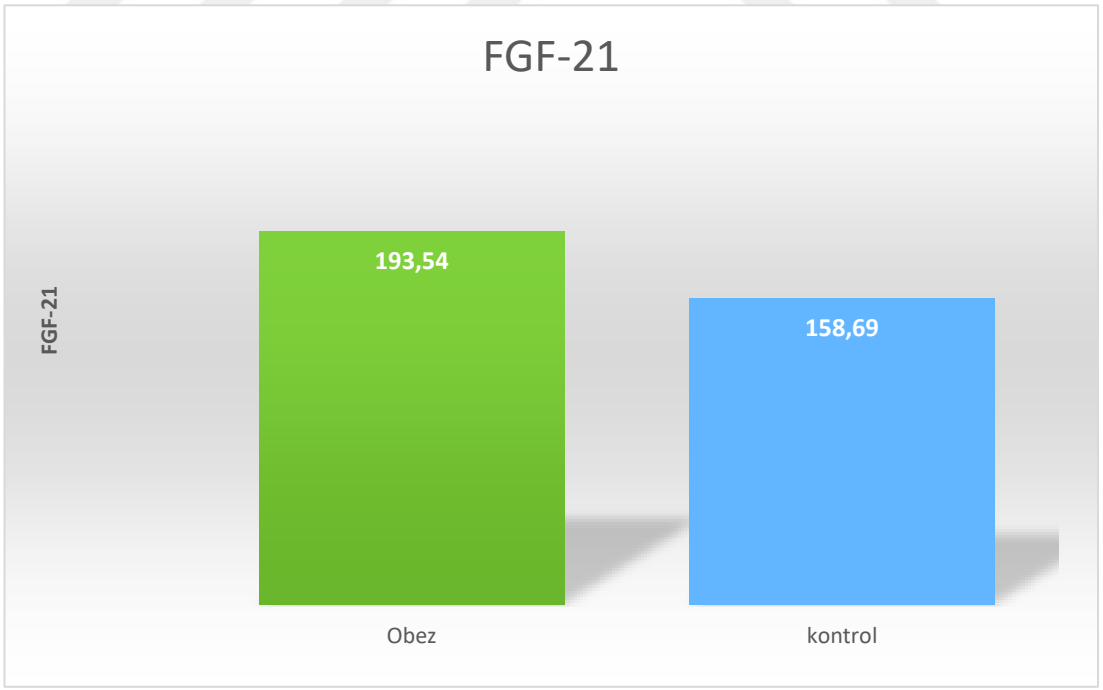
Tablo 4.14: Obez ve kontrol gruplarında ayrı ayrı FGF21(mg/dl) değerleri ile korelasyonlar

		FGF21(mg/dl)	
		Obez	Kontrol
Yaş	r	0.094	-0.033
	p	0.358	0.833
VA	r	0.095	-0.031
	p	0.353	0.841
Boy	r	0.005	-0.159
	p	0.963	0.304
Boy SDS	r	-0.051	-0.304
	p	0.616	0.045(**)
VA SDS	r	0.006	-0.024
	p	0.955	0.875
%VKİ	r	0.094	-0.087
	p	0.356	0.576
VKİ	r	0.132	0.017
	p	0.196	0.915
VKİ persentil	r	0.070	0.038
	p	0.493	0.807
VKİ SDS	r	0.074	0.038
	p	0.473	0.807
AKŞ (mg/dl)	r	-0.803	0.069
	p	0.416	0.657
Açlık insülin (mIU/ml)	r	0.056	0.053
	p	0.581	0.731
25(OH)D3 vit (ng/ml)	r	0.025	-0.96
	p	0.907	0.203
Total kolesterol (mg/dl)	r	-0.096	0.066
	p	0.349	0.669
TG (mg/dl)	r	-0.059	0.298
	p	0.562	0.049(***)
HDL-K (mg/dl)	r	0.103	-0.024
	p	0.314	0.875
LDL-K (mg/dl)	r	-0.109	0.036
	p	0.285	0.817
VLDL-K (mg/dl)	r	-0.078	0.338
	p	0.446	0.025(***)
ALT (U/L)	r	0.115	-0.197
	p	0.260	0.200
AST (U/L)	r	-0.108	-0.093
	p	0.288	0.550
KMY z skor (g/cm^2)	r	-0.151	0.003
	p	0.137	0.985
sT4 (pmol/L)	r	-0.165	-0.026
	p	0.105	0.866
TSH(mIU/ml)	r	0.103	0.177
	p	0.312	0.250

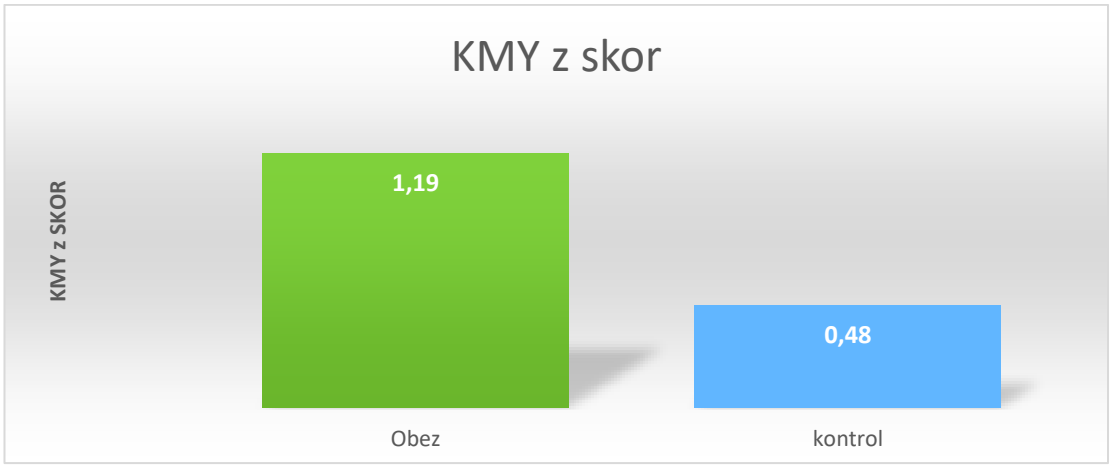
FGF21 değerleri KMRFT olmayan obez, KMRFT olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). KMY z skor değerleri ise KMRFT olmayan obez, KMRFT olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunmuştur ($p<0.05$). KMY z skor değerleri KMRFT olmayan obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: KMRFT (+) obez, KMRFT (-) obez ve kontrol grubu olgularının FGF21(mg/dl) ve KMY z skor (g/cm^2) değerlerinin karşılaştırılması

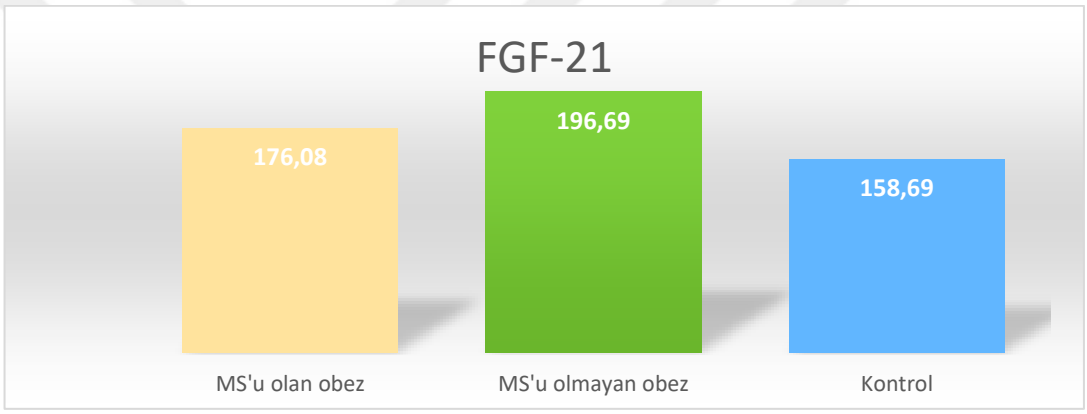
	KMRFT'ü olmayan obez (42)	KMRFT'ü olan obez (56)	Kontrol (44)	p değeri
	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	Ort.±SS Ortanca (min-max)	
FGF21 (mg/dl)	179.26±117.63 143.45 (36.31-478.65)	204.25±15.25 156.46 (22.53-735.79)	157.07±159.75 100.01 (11.82-460)	0.135
KMY z skor (g/cm^2)	1.45±1.75 1.16 (-1.44-6.17)	1.01±1.23 0.82 (-1.19 – 5.04)	0.38±1.61 0.13 (-2.67-3.27)	0.016



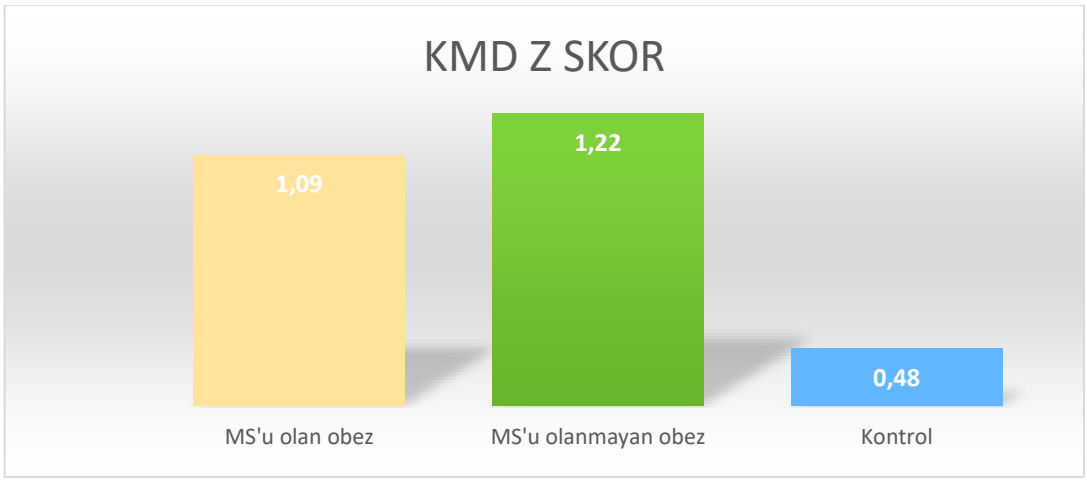
Grafik 4.1: Obez ve kontrol gruplarında FGF21(mg/dl) düzeyleri



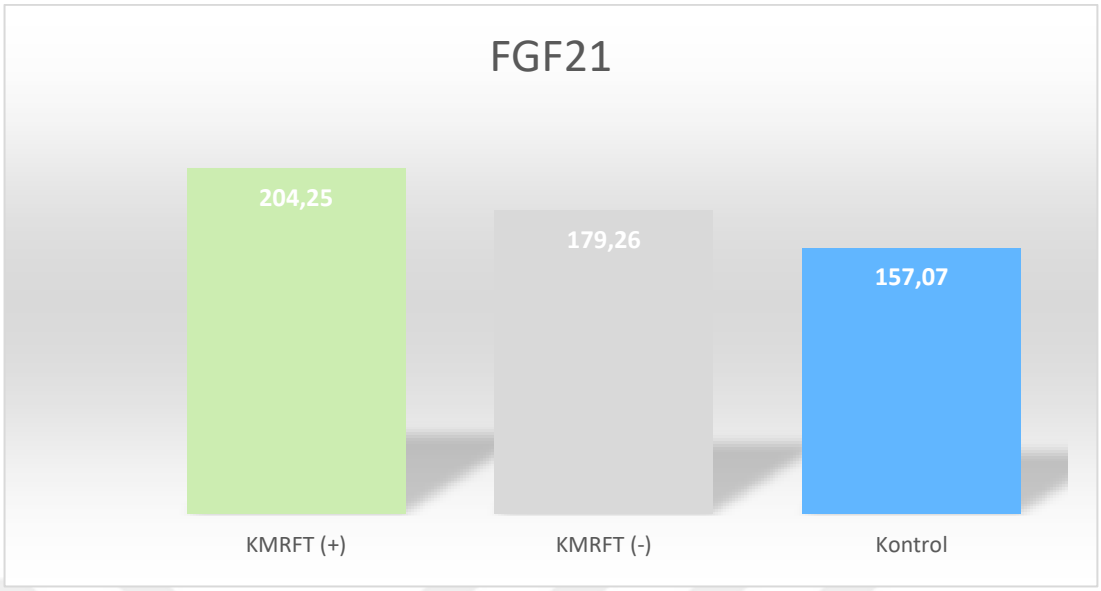
Grafik 4.2: Obez ve kontrol gruplarında KMY z skor (g/cm^2)



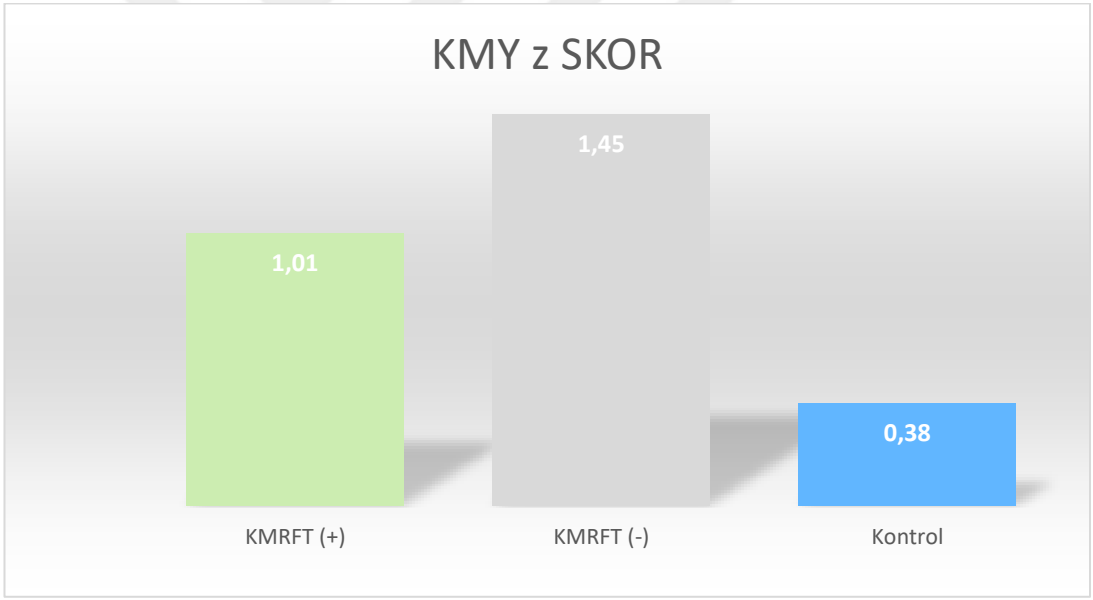
Grafik 4.3: MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol gruplarında FGF21(mg/dl)



Grafik 4.4: MS'u olmayan obez, MS 'u olan obez ve kontrol gruplarında KMY z skor (g/cm^2)



Grafik 4.5: KMRFT (+) obez, KMRFT (-) obez ve kontrol gruplarında FGF-21(mg/dl)



Grafik 4.6: KMRFT (+) obez, KMRFT (-) obez ve kontrol gruplarında KMY z skor (g/cm^2)

5. TARTIŞMA

Obezite, vücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu ortaya çıkan bir sorundur. Çocukluk dönemindeki obezitenin yaygınlaşması, psikolojik ve sosyal sosyal sorunlara neden olabilmesinin yanı sıra, kronik hastalıkların yükünü arttırarak önemli bir halk sağlığı sorunu yaratmaktadır (18). Erişkin dönemindeki obezitenin büyük çoğunluğunun kökeni çocukluk dönemine dayanmakta ve dünya genelinde sıklığı son 30 yılda iki kat artmaktadır (30). Ülkemizde çocuklarda obezite sıklığını gösteren çalışmalar, bölgesel ve sınırlı sayıdadır. Türkiye genelinde yapılan çalışmalarda çocukların %6,5-8,3'ünün obez, %14,3'ünün fazla kilolu olduğu saptanmıştır (31-33).

Önemli metabolik etkiye sahip olduğu ileri sürülen FGF-21'in serum düzeyinin obez çocuk ve adolesanlarda kontrol grubuna göre farklı olup olmadığının saptanması, kan şekeri ve insülin düzeyleri ile ilişkisi, ayrıca kemik mineral yoğunluğu ile bir ilişkisinin olup olmadığının saptanması, obezitede insülin direnci ve kemik metabolizmasının durumunu belirlemede bir metabolik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda veri sağlanması amaçlanmış olan bu çalışmada obez ve kontrol grubu olgular değerlendirildi. Çalışmamıza obez (VKİ >95p) olan 98, sağlıklı kontrol grubu olarak 44 olgu alınmıştır. Obez grupta 43 erkek (%43,9) ve 55 kız (%56,1) olgu bulunmaktadır. Obez grubun yaş ortalaması 13,3±2,2 yıl, boy SDS değerleri ortalaması 0,78±1,18 dir. Her iki grup yaş ve cinsiyet olarak benzerdir. Olguların pubertal durumlarını incelediğimizde, obez olguların %90,8'i, kontrol grubunun ise %93,2'ü pubertal evrede olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Yine her iki grupta boy SDS'leri arasında fark bulunamamıştır. Ailede obezite öyküsü dağılımı da benzerdir.

Obez grupta beklenildiği gibi kontrol grubuna göre, VA, VA SDS, VKİ, VKİ SDS, %VKİ ve bel çevresi persentil dağılımı oranları, bel/kalça oranları istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Obez grubun tamamında (%100) bel çevresi persentili >%95, kontrol olgu grubunda ise bu oran %51.1 bulunmuştur. Kontrol olgu grubundakilerin obez olmamasına rağmen bel çevresi persentilinin bu

kadar yüksek olması obezite değerlendirilme yöntemi olarak sadece bel çevresini ölçümünü kullanılmaması gerektiğini göstermesini açısından önemli bir sonuç olarak değerlendirdik.

Obez olgularımızda laboratuvar değerlerinden AKŞ değerleri ortalamaları 87.7±7 mg/dL iken kontrol grubunda 83,2±5,7 mg/dL, açlık insülin değerleri ortalamaları 25,2±13 mIU/mL iken kontrol grubunda 10±3 mIU/mL bulunmuştur (Tablo 4.3). Beklenildiği üzere obez olgularda AKŞ, açlık insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, VLDL-K değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Obez olgularımızdaki HDL-K düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.045$) düşük bulundu. Bu değerler obezitede görülen metabolik değişiklikler ile uyumluydu. Glikoz metabolizmasındaki bozukluklar (hiperinsülinizm, kan şekerinde yükselme, tip 2 diyabete gidiş), dislipidemi (HDL-K düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği) obez çocuk ve adolesanlarda görülebilmektedir (146).

Obez çocuklarda metabolik sağlık denetimi çok önemlidir. Metabolik sağlık parametreleri temel alınarak metabolik sendrom varlığı uzun yıllarda tanımlanmaktadır (146, 147). MS, abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin bir araya gelmesini ifade eder. Çocukluk çağında bu risk faktörlerinin varlığı, erişkin dönemde MS, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık geliştirme olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca son yıllarda MS yanı sıra KMRFT tanımlaması da yapılmıştır. Bu tanım içinde KMRFT varlığı ise şu kriterlere göre değerlendirilmektedir: Bel çevresi persentili ≥90, trigliserid ≥150mg/dL, HDL-K ≤ 40 mg/dl, kan basıncı: Sistolik ve diyastolik ≥90-95th olması, AKŞ >100mg/dL olup, ≥2 risk faktörü varsa KMRFT olarak değerlendirilmektedir (144).

MS için en sık NCEP, ATP III, DSÖ, EGIR ve IDF tarafından oluşturulan metabolik sendrom tanımlamaları kullanılmaktadır (34). Biz olgularımızda MS varlığını saptamak için IDF kriterlerini kullandık ve obezlerde %15,3 oranında MS olduğunu belirledik. Beklenildiği gibi obez olgu grubunda MS varlığı kontrol olgu grubuna göre anlamlı düzeyde fazla saptandı ($p<0,05$). Bu oran obez kızlarda %16,3, obez erkeklerde %14 olarak saptanmıştır. MS'u olan obez olgularda, MS'u olmayan obez ve kontrol grubundaki olgulara göre cinsiyet ve puberte dağılımları arasında da

fark bulunmadı (p>0.05). Tüm toplumları kapsayan 378 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde ortalama MS prevelansı dünyada %3,3 (%0-%19,2), fazla kilolu çocuklarda %11,9 (%2,8-%29,3), ve obez çocuklarda %29,2 (%10-%66) olarak bulunmuştur (38). Ülkemizde yapılan çalışmalar obez çocuk ve adolesanlarda MS sıklığını %5,5 ile %28,1 arasında değişen oranlarda vermektedirler. Bizim araştırmamızda bulduğumuz oranlar da literatürle uyumlu ortalama bir değerdi (29,39,40). Ayrıca KMFRT açısından da olgularımızı değerlendirdik. Obez grupta daha yüksek oranda KMRFT bulunmaktaydı.

Obez çocuklardaki kan basıncı değerlerinin, erişkin dönemde görülebilecek kardiyovasküler sistem hastalık riskleri açısından önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir (51). Çocukluk çağında hipertansiyonun sıklığı %1-5 oranında iken, VKİ ≥90. persentil olan obez çocuklarda bu sıklık %11-30'a kadar çıkabilmektedir. MS ve KMRF komponentlerinden biri olmasının yanı sıra kardiyovasküler sistem hastalık riskleri açısından önemli bir gösterge olduğu bildirilmektedir (51-53). Çalışmamızda tüm obez olgularda hipertansiyon görülme sıklığı %11,2, MS'u olan obez olgularda %46,7, MS'u olmayan obezlerde sıklığı %4,8 saptandı. Obezitede HT sıklığı literatür ile uyumlu olup, MS varlığında beklenildiği gibi hipertansiyon sıklığı daha yüksek bulunmuştur. MS'u olan obez olguların diğer MS bileşenleri açısından değerlendirildiklerinde; AKŞ yüksekliği %25, hipertrigliseridemi %33, HDL-K düşüklüğü %86,6 bulunmuştur.

Serum ALT düzeyi, karaciğer fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için kullanılan bir parametredir ve olası kronik karaciğer hastalığının saptanması için bir tarama aracı olarak görev yapar. Yüksek ALT düzeyinin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığını kesin olarak belirlemede sınırlamaları olsa da, ergenlerde yağlı karaciğer hastalığını tanımlamak için kullanımını doğrulayan ve kardiyometabolik risk faktörleri için bir uyarı işareti olarak kabul eden çok sayıda çalışma vardır. Obez çocuk ve adolesanlarda yağlı karaciğer normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir (140).

Olgularımızda ALT değerleri obez olgularda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.001). Bu sonuç obez olgu gruplarında non alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Obezitede özellikle yağ dokusundan salgılanan adipokinler, diğer dokulardan salgılanan sitokin vb metabolizmada düzenleyici rolü olan maddeler üzerine son yıllarda çalışmalar sürmektedir. Neredeyse her geçen gün yeni bir adipokin bulunmakta ve obezite ile ilişkisi ortaya konmakta, metabolik sağlık denetimi ve/veya tedavide yer alıp almadığı incelenmektedir. Bu düzenleyicilerden birisi de FGF21'dir. FGF ailesine ait bir peptid olan FGF21, çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda yer alan, 209 amino asitten oluşan, birden fazla fenotipik etkiye sahip (pleiotropik) bir düzenleyicidir. Esas olarak karaciğerde olmak üzere pankreas, iskelet kası, yağ dokusu ve plasenta gibi metabolik olarak aktif dokularda üretilir. Ortaya çıkan deneysel ve klinik verilerde, FGF21'in kilo kaybı, insülin duyarlılığı, glikoz ve lipit metabolizması üzerinde fizyolojik etkileri olan güçlü bir endokrin regülatörü olduğu görülmüştür (93, 127, 148).

FGF21'in ana transkripsiyonel indükleyicileri olarak nükleer reseptör agonistleri, serbest yağ asitleri, açlık, ketojenik ve yüksek karbonhidrat diyetleri tanımlamıştır (9). FGF21'in açlık nedeniyle uyarılması, PPARα'yı gerektirir (98). PPARα'nın FGF21 transkripsiyonunu uyarma için glukokortikoid reseptörü ile işbirliği yaptığı gösterilmiştir (99). FGF21, BYD PPAR-γ ile açlık ve açlık sonrası besleme ile uyarılır. Hepatik FGF21'in düzenlenmesinde, metformin, ve sodyum butirat gibi ilaçlar rol oynamaktadır (9). FGF21, farklı stres türlerinin neden olduğu bir miyokin olarak da bilinir (100). FGF21'in iskelet kasından salınması, artan BYD'nun esmerleşmesine (browning) yol açar (101). Hepatik FGF21, lipolizi inhibe etmek için doğrudan beyaz adipositler üzerinde etki eder. adipositik FGF21, BYD'nun esmerleşmesini uyarır ve soğuğa cevap olarak kahverengi adipositleri aktive eder (9,111).

İnsülin sentezinin düzenlenmesine katkıda bulunan FGF21, pankreas adacıklar hücrelerinde β hücre proliferasyonunu inhibe eder (9). FGF21, uzun açlık sonrası beslemede veya aşırı besleme sırasında, bir insülin duyarlılaştırıcı olarak insülin etkisini artırır ve glikoz üretimini azaltır (108-110). Glukoz ve lipit metabolizması üzerinde yararlı etkileri olan FGF21, önemli bir enerji metabolizması düzenleyicisidir (94). Hayvan çalışmalarında, FGF21'in kan şekeri seviyesini düşürdüğü ve glukagon sekresyonunu inhibe ettiği görülmüştür (9). FGF21'in

lipolizde, karaciğer ketogenezinde, büyüme hormonu sinyalinin inhibisyonunda oynadığı roller, vücudun açlık sırasında geliştirdiği mekanizmalardandır. Bu nedenle, FGF21'in aşırı eksprese edildiği farelerde, uzun süreli bir açlık sırasında ana enerji kaynakları haline gelen artmış karaciğer ketogenezi ve BYD lipolizisi görülür. Bu da enerji kullanımının düzenlenmesinde oldukça önemli görünmektedir (105, 114).

Obeziteye bağlı metabolik bozukluk koşulları altında, deneysel olarak FGF21 sistemik olarak uygulanmış ve kan glikozu düşmüş, TG seviyeleri azalmış, kilo kaybı gerçekleşmiş. Aynı zamanda insülin duyarlılığını, kahverengi yağ miktarını ve HDL-K'ü artırmış; LDL-K'ü azaltmıştır. β hücre fonksiyonunu ve hepatik steatozun iyileştirilmesinde rol oynar. Ayrıca şu ana kadar FGF21 tedavisinin, hipoglisemi, ödem, karaciğer toksisitesi veya artmış mitojenite gibi ikincil etkilere neden olduğu görülmemektedir (117). Hayvan çalışmaları, FGF-21'in hiperglisemi, hiperlipidemi ve insülin direncini iyileştirdiğini göstermiş; bu nedenle tip 2 diyabet gelişimini önleyebileceği belirtilmiştir (111).

FGF21'in koruyucu bir molekül görevi görmesine rağmen, yetişkinlerde yapılan çalışmaların çoğu, artan FGF21 seviyelerinin artan obezite riski, MS ve tip 2 DM ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu da insan metabolik bozukluklarının patogenezinde FGF21 direncinin rol oynama ihtimalini arttırmaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadar çocuklara özgü veriler sınırlı olup tartışmalı kalmaktadır (12). Örneğin, literatürde dolaşımdaki FGF21 seviyelerinin vücuttaki yağ doku miktarı ile ilişkilendiren bazı çalışmalar olduğu gibi (149-151) bu ilişkiyi saptamayan (15, 152) çalışmalar da mevcuttur. Benzer durum insülin direnci için de söz konusudur (12). Biz de obez çocuklarda FGF21 düzeylerinin kontrole göre farklı olup olmadığına baktık. Ayrıca MS varlığı ve KMRFT varlığı açısından değerlendirdik.

Çalışmamızda serum FGF21 ortalama düzeyleri, obez olgu grubunda 193,54±139,62 mg/dl, kontrol olgu grubunda 158,7±151,8 mg/dl bulundu. Obez grubunda FGF21 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı değildi. Obez olguları MS'u olan ve olmayan şeklinde ayırdıktan sonra yaptığımız istatistiksel karşılaştırmada: FGF-21 değerleri MS'u olmayan obez olgu grubunda 196,7±140, MS'u olan obez olgu grubunda 176±140.5 ve kontrol olgu grubunda 158.7±151.8 bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı

(p>0.05). FGF-21 değerleri KMRFT olmayan obez, KMRFT olan obez ve kontrol grupları arasında da farklı bulunmadı (p>0.05). Literatürde MS'u olan ve olmayan obez çocuklarda serum FGF21 düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçların çıktığı görülmektedir. Reinher ve ark'larının normal kilolu çocukların ile obez çocuklarla karşılaştırıldığı çalışmasında obez çocuklarda FGF21 düzeylerinin anlamlı arttığı görülmüş, ancak bu anlamlı artış MS'lu olgu grubunda görülmemiştir (149). Korwutthikulrangsri ve ark'larının yaptığı çalışmada ise insülin direnci veya anormal glukoz toleransı olan obez çocuklarda serum FGF21 düzeyi yüksek saptanmıştır (153). Bir diğer çalışmada 9 yaş üstündeki 210 çocuk değerlendirilmiş ve MS ile FGF21 düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır (150). Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların nedeni olarak kısmen küçük örneklem büyüklükleri ve FGF21 seviyeleri üzerinde pubertal etki olasılığını olarak açıklanabilir (12). Ek olarak, yakın tarihli iki çalışmada FGF21 seviyeleri ile MS arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (149, 150).

Obez çocuk ve erişkinlerdeki FGF21 düzeyleriyle normal kilolu çocuk ve erişkinlerle karşılaştırıldığı çalışmalarda (149, 151) FGF21 düzeylerinin anlamlı arttığı görülmüş. Çalışmamızda fark bulunmamasının nedeni olarak obezite süresinin erişkin döneme göre daha kısa olması ve/veya FGF21 düzeyinin bu yaş grubunda metabolik sağlık üzerine daha az etkin olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda obez grupta FGF-21 düzeyi ile yaş, VA, boy, boy SDS, VA SDS, %VKİ, VKİ SDS, gibi antropometrik parametreler arasında; ayrıca AKŞ, açlık insülin, 25(OH) D_3, total kolesterol, TG, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, ALT, AST, sT4 ve TSH değerleri gibi labaratuvar verileri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Kontrol grubunda da benzer şekilde FGF21 düzeyi ile klinik antropometrik ve labaratuvar değerlendirmeleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

FGF21'in yarı ömrünün kısa, biyoyararlanımının düşük olması klinik kullanıma olumsuz yönde yansımıştır. Bu dezavantajlarına rağmen FGF21'in potansiyel olumlu etkileri, tedaviler ile ilgili araştırmaların sürmesini sağlamıştır. FGF-21 analoglarından faz 2 klinik deneylere ulaşan ilk iki preperat LY2405319 ve PF05231023'dür (9, 10, 140). LY2405319, obezite ve tip 2 diyabetli hastalarda vücut

ağırlığını ve açlık insülini azalttığı ve dislipidemiyi düzelttiği (LDL-K'yı önemli ölçüde azalttığı, HDL-K konsantrasyonlarını arttırdığı) gösterilmiştir (141). FGF21 kaynaklı tedavilerin geliştirilmeleri henüz deneysel çalışmalar aşamasındadır. Çocuk ve adolesanlarda kullanım açısından henüz yeterli veri yoktur.

FGF21 metabolik etkilerinin yanı sıra kemik üzerine de etkili olabileceği düşünülen bir peptiddir. FGF21'in mezenkimal kök hücrelerden osteoblast yapımını azalttığı, aynı zamanda yağ hücresi yapımını arttırdığı ve sonuçta kemik yapımını azalttığı öne sürülmektedir. Deney hayvanlarında FGF21 uygulaması ile kemik kaybı olduğu, özellikle de kemikte trabeküler korteksde düşüklük yaptığı bulunmuştur. FGF-21'in doğrudan kemik formasyonunu bozduğu düşünülmektedir (14). Obez çocuk ve adolesanlarda FGF-21 düzeyi ile ilgili veriler çok kısıtlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 7-12 yaş arası kızlarda FGF-21 düzeyi ile yağsız kas kütlesi arasında ters orantılı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tüm olgularda kemik mineral içeriği ile FGF21 arasında ters orantı olduğu belirlenmiştir (15).

Biz de obezitede görülebilecek KMY değişiklikleri ile FGF21 düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Ancak obez ve kontrol grubu arasında KMY açısından fark saptamakla birlikte, FGF21 düzeyini farklı bulamadık.

Obezitenin bir diğer önemli bulgusu KMY üzerinedir. Ergenlik kemik gelişimi için kritik bir dönem olup erişkin iskelet kalsiyumunun yaklaşık %40'ı, bu dönemde birikmektedir (154). Dolayısıyla bu süre zarfında KMY'nu maksimum düzeye çıkarmak yetişkin dönemde daha az osteoporoz ve kırılmaya karşı daha iyi korunmaya neden olabilir. Kemik kütlesinin %60-80'ine cinsiyet, ırk, etnik köken ve genetik gibi değiştirilemeyen faktörler, kalan %20–40''ına çevresel ve yaşam tarzı faktörleri katkıda bulunur. Diyet ve fiziksel aktivite, KMY'nu en üst seviyeye çıkarmak için en kapsamlı çalışılan fakörlerdir (155).

Kemiklerin yeniden oluşumu ve buna bağlı olarak iskelet homeostazisi, endokrin ve/veya humoral faktörler tarafından yönetilmektedir. Antropometrik ve metabolik faktörler arasında vücut ağırlığı kemik yoğunluğunun temel belirleyicisidir (156, 157). Vücuttaki fazla yağ dokusunun büyüyen kemik dokusuna etkisiyle ilgili yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar aşırı kilolu

çocuklarda ve ergenlerde normal kilolulara göre daha fazla kemik kütlesi bildirirken, diğer çalışmalar daha az kemik kütlesiyle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (72-77). Bu çalışmalardaki farklılıklar kullanılan metodolojik sınırlamalara bağlanabilir (16). Obezitedeki daha büyük kemik kütlesi, kemik üzerindeki daha fazla mekanik yükten kaynaklanabilir. Ayrıca, bölgesel yağ dağılımı, kemik kütlesini obeziteden bağımsız olarak etkileyebilir.

Kemik dokusunun olgunlaşması için asgari bir yağ seviyesi gerekli olmakla birlikte, aşırı yağlanma, artmış kemik büyüklüğü ile ilişkilidir. Ancak bu durum, kemik kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilmektedir. Ergenlik yıllarında vücut yağları erkeklerde daha büyük kemiklerle, kızlarda daha büyük ve daha yoğun kemiklerle ilişkilendirilmiştir (78). Bu farklılık, cinsiyetin obezitede kemik kütlesi ve büyüklüğünü etkilediğini göstermektedir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmasında, toplam vücut yağ kütlesi kadınlarda kemik kütlesi ile ilişkili iken, erkeklerde ise bu ilişki gösterilememiştir (79, 80).

Çalışmamızda KMY z skor düzeyleri obez grupta 1.19±1.48 (g/cm^2), kontrol grubunda 0.48±1.75 (g/cm^2) bulunmuştur. Obez grubunda KMY z skor değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç obezitenin KMY üzerine olumlu etkisinin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Literatürde obezite ile KMY ilişkisini araştıran birbirinden farklı sonuçların bulunduğu çok sayıda çalışma bulunmaktadır (158-162).

On dört yaşından büyük erkeklerin, kızlardan daha belirgin KMY'u değerlerine sahip olduğu görülmüştür (158). Bununla birlikte, Baxter-Jones ve ark. tarafından 8-19 yaş arasındaki çocuklarında yapılan bir çalışmada erkeklerde toplam vücut, femur boynu KMY'u kızlara göre daha fazla saptanmış, ancak vertebra KMY'da cinsiyet farklılıkları görülmemiştir (159). Singhal ve ark.'larının yaptığı, 153 ergen kız çocuğunun alındığı bir çalışmada ise normal ağırlıklı ergen kızlarda, obez ergen kızlara göre obezitenin bölgesel kemik yoğunluğu ve boyutuyla ilgili parametreler daha yüksek saptanmıştır (160). Diğer çalışmalarda 9-11 yaş aralığında, erkekler ve kızlar arasında toplam KMY açısından bir fark bulunmadığını gösterilmiştir (161, 162).

Çalışmamızında KMY z skor ortalama değerleri, MS'u olmayan obez grubunda 1.22±1.53, MS'u olan obez grubunda 1.09±1.25, kontrol grubunda 0.48±1.75 saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). KMY z skor değerleri MS'u olmayan obez grupta, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. KMRFT olup olmamasına bakıldığında da benzer şekilde KMRFT olduğunda KMY'ndaki artışın azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre MS'un veya KMRTF'nun henüz oluşmadığı basit obezitede KMY'de belirgin artış görülmektedir. Ancak MS veya KMRTF varlığında KMY'da azalma başlamış gibi görünmektedir. Obezitede başlayan metabolik bozuklukların KMY üzerine olumsuz etkisinden söz edilebilir.

Bu olumsuz etkilenmeye neden olacak en önemli faktör insülin direncidir. Bozulmuş glukoz düzeylerinin büyüyen iskelet üzerinde olumsuz bir etki gösterdiği belirtilmiştir (81). İnsülin direncinin kemik gelişimi üzerindeki potansiyel olumsuz etki mekanizmaları bilinmemekle beraber bazı hipotezler öne sürülmüştür: Azalmış osteoblast fonksiyonu, artmış osteoklast ve osteosit fonksiyonları, aşırı nonenzimatik glikasyon ve D vitaminin endokrin fonksiyonundaki değişiklikler bunlar arasındadır. Ayrıca kardiyometabolik risk faktörlerinin sayısı artıkça kemik mineral yoğunluğunun azaldığı görülmüştür (16). Visseral yağ miktarının, kemik kütlesinin nihai bağımsız belirleyicisi olduğu görülmüştür (81). Dolaşımdaki D vitamini düzeyleri, insülin direnci ile ters orantılıdır ve tip 2 diyabetli hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi obez ve kontrol grubunda benzer çıkmıştır ve bu nedenle D vitamini düzeyindeki değişikliklere bağlı olası etkilenme en aza inmiştir.

MS'un ana komponentlerinden olan insülin direnci ve bel çevresi genişliği ile ilgili çalışmaların çoğu erişkin ve diabetes mellituslu hastalardan oluşmaktadır. Çocuklarda obeziteye bağlı MS bulgularının-insülin direncinin KMY'u olumsuz yönde etkileyebileceği fikri ilk olarak Afghani ve ark tarafından ileri sürülmüştür. Bu çalışmada insülin direnci olan aşırı kilolu çocuklarda, KMY'nun azaldığı saptanmış (163).

Vücut yağ kütlesi ve insülin direnci, negatif kemik kütlesi ile ilişkilidir. İnsülin direncinin kontrol altına alınması obeziteye bağlı KMY yetersizliğini azaltır

(164). Viseral yağ dokusu, çocuklarda ve yetişkinlerde insülin direnci ve suboptimal kemik yoğunluğu ile ilişkili patojenik bir yağ deposudur (165). Kindler ve ark.'ı, 7-15 yaşları arasındaki çocuklarda yaptığı bir çalışmada, vücut yağ kütlesi, bel çevresi ve insülin direnci ile total vücut ve vertebra KMY'u arasında negatif ilişki saptanmış (166). Kindler ve ark.'ının yaptığı başka bir çalışmada insülin direncinin IGF-I'ye bağımlı kortikal kemik gelişiminin potansiyel engelleyicisi olduğu görülmüştür (167). Pollock ve ark. prediyabetli prepubertal aşırı kilolu çocuklardaki KMY'nun, normal glikoz düzeyi olan prepubertal kilolu çocuklarınkinden daha düşük olduğunu saptamıştır (81).

Çalışmamızda ise gerek insülin düzeyleri, gerekse FGF21 düzeyleri ile KMY'deki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak metabolik sağlık denetimini gösteren MS ve KMRFT ile KMY'ndaki değişiklikler belirginleşmiştir. Bu da sadece insülin düzeyindeki yükseklik veya FGF21 düzeyi değişikliklerinin belirgin olmasını beklemeden, metabolik değişikliklerin birlikte ele alınması gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca obezitede FGF21 düzeyinin arttığını belirten bir çalışmada, aynı zamanda, insülin direnci ve hiperinülinizmde olduğu gibi, FGF 21 reseptörlerinin azaldığını ve FGF21 direnci olduğunu belirtmiştir (168). Dolayısıyla obez olgularımızda görülen KMY'ndaki değişikliğe etki eden faktörlerden birisi de FGF21 direnci olabilir. Ancak bunu kanıtlamak için ek araştırmalara gereksinim vardır.

Obezitenin metabolik etkileri kemik gelişimi üzerinde etkili olabilir. MS'lu erişkinlerde KMY'u ile ilgili çalışmaların bazılarında(169) daha fazla KMY'nun arttığı görülmüşse de, başka çalışmalarda (170, 171) azaldığı görülmüştür. Bu çelişkili raporlar, kısmen, incelenen heterojen numunelere (örneğin yaş, ko-morbid hastalık durumu ve ilaç kullanımı) bağlı olabilmekle birlikte metabolik sağlığın bozulmaya başlaması ile KMY'deki artışın sürmediğini destekler niteliktedir. Pollock ve ark'ı adolesanlarda yaptığı çalışmada metabolik anormalliklerin, özellikle insülin direnci, düşük HDL-kolesterol ve visseral yağ dokusu ile fazla kilolu olmanın, ergen kemik kütlesini olumsuz yönde etkileyebileceğini belirtmişlerdir (146).

Yine metabolik sorunlardan birisi olan non alkolik karaciğer yağlanması olan obez çocuklardaki KMY'nun, normal obez çocuklarla karşılaştırıldığı altı çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde non alkolik yağlı karaciğeri olan obez çocukların kontrol grubundan daha düşük KMY'na ve z-skoruna sahip olduğunu ve bu çocukların osteoporoza karşı daha hassas olduğu gösterilmiştir (158). Biz de MS'u olan ve olmayan obez gruplarında ALT değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulduk ($p<0.001$).

Sonuç olarak, obez çocuk ve adolesanlarda yaptığımız bu çalışmada obez grupta beklendiği gibi hiperinsülinizm, dislipidemi gibi metabolik sağlık parametrelerindeki bozulmanın daha fazla olduğu, MS ve KMRFT sıklığının yüksek olduğunu gördük. FGF21 düzeyi ise her iki grupta farklı bulunmadı. KMY obez grupta, kontrol grubuna göre belirgin yüksek olsa da, metabolik sağlık durumunun blozulması ile azalmaya başladığını belirledik.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya obez gruptan 98 olgu (%69), kontrol grubundan 44 olgu (%31) olmak üzere toplam 142 olgu alındı. Çalışmaya alınan olgulardan obez grubun yaş ortalaması 13,34±2,24 yıl (9-17.7) kontrol grubunun yaş ortalaması 13.48 ± 2.87 (8.2-17.7) yıldır. Obez grubun %56,1'ini kızlar %43,9'unu erkekler; kontrol grubunun ise 72,2'sini kızlar %27,3'ünü erkekler oluşturmaktadır. Obez ve kontrol grubu olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).
2. Fizik inceleme bulgularına bakıldığında obez ve kontrol grubu arasında diyastolik, sistolik kan basınçları, boy ve boy SDS değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.
3. VA, VA SDS, %VKİ, VKİ, VKİ persentil, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/ kalça oranı değerleri beklenildiği gibi obez olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$).
4. Hasta grubunun AKŞ, açlık insülin, total kolesterol, trigliserid, VLDL-K, LDL-K, ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).
5. FGF-21 düzeyleri obez grupta 193,54±139,62 mg/dl, kontrol grubunda 158,69±151,81 mg/dl bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
6. KMY z skor düzeyleri obez grupta 1,19±1,48 (g/cm^2), kontrol grubunda 0,48±1,75 (g/cm^2) bulunmuştur. Obez grubunda KMY z skor değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti.
7. Obez ve kontrol grubunda metabolik sağlık parametrelerinden değerlendirildiğinde bel çevresi ölçümü ve AN varlığı oranları arasında fark bulundu ($p<0,05$). Obez olguların 8'inde (%91,8) aile öyküsü mevcutken, kontrol grubunda aile öyküsü olan olgu bulunmamaktaydı. Aile öyküsü varlığı açısından ise fark bulunamadı ($p>0,05$).

8. Obez ve kontrol grubunda metabolik sağlık bulguları değerlendirildiğinde MS ve KMRFT oranları arasında fark bulundu ($p<0,05$). Obez grubunda MS varlığı ve KMRFT saptanma oranı anlamlı düzeyde fazlaydı.
9. MS'u olan obezlerde MS'u olmayan ve kontrol grubunda cinsiyet ve puberte dağılımları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).
10. HT sıklığı, tüm obez olgularda %11,2 olup, MS'u olan obezlerde %46,7, MS'u olmayann obezlerde %4,8, kontrol grubunda ise %4,5 oranında bulundu. Bel çevresi persentili ve AN dağılımları MS'u olan obezlerde MS'u olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$).
11. MS alım kriterleri içinde olan AKŞ, TG, HDL-K dışında açlık insülin, total kolesterol, LDL-K, VLDL-K değerleri MS 'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grubu olguları arasında farklı bulundu.
12. Açlık insülin, LDL-K ve VLDL-K değerleri MS'u olmayan ve MS'u olan obez gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$).
13. Total kolesterol değerleri MS'u olmayan obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$).
14. MS'u olan ve olmayan obez gruplarında ALT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$).
15. 25(OH) D_3, AST, sT4, TSH değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunmadı ($p>0,05$).
16. FGF21 değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunamadı ($p>0,05$).
17. KMY z skor değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan ve kontrol grupları arasında farklı bulunmuştur ($p<0,05$). KMY z skor değerleri MS'u olmayan obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

18. Obez ve kontrol grubundaki kız ve erkek çocukların FGF21 ve KMY z skor değerleri arasında fark bulunamadı ($p>0,05$).
19. Obez grubunda FGF21 ile yaş, VA, boy SDS, VA SDS, VKİ, %VKİ, VKİ persentil, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi, AKŞ, açlık insülin, 25(OH) D_3, total kolesterol, TG, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, ALT, AST, KMY z skor, sT4 ve TSH değerleri arasında ilişki bulunamadı ($p>0,05$).
20. Kontrol grubunda FGF21 ile yaş, VA, boy, VA SDS, bel/ kalça oranı, %VKİ, VKİ, VKİ persentil, VKİ SDS, bel çevresi, kalça çevresi, AKŞ, açlık insülin, 25(OH) D_3 vit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, ALT, AST, KMY z skor, sT4 ve TSH değerleri arasında ilişki bulunamadı ($p>0,05$).
21. FGF21 değerleri KMRFT olmayan obez, KMRFT olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunmadı ($p>0,05$). KMY z skor değerleri ise KMRFT olmayan obez, KMRFT olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulundu ($p<0,05$). KMY z skor değerleri KMRFT olmayan obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

7. ÖZET

Obez çocuk ve adolesanlarda fibroblast growth factor (FGF) 21 düzeyinin glukoz metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisinin araştırılması

Giriş: Vücut yağ miktarındaki artış olarak tanımlanan obezite, çok faktörlü önemli bir sorundur. FGF21, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde özgün rol oynayan yeni bir metabolik faktördür. FGF21'in kemik metabolizmasındaki rolü ise paradoksik ve kompleks gözükmektedir. Hem metabolik sağlığı düzelttiği, hem de kemik yapımını azalttığı bildiren çalışmalar vardır. Obez adolesanlarda metabolik sağlık parametreleri ile ilişkisi ortaya konulmamıştır

Amaç: Bu çalışmada FGF21'in serum düzeyinin obez çocuk ve adolesanlarda kontrol grubuna göre farklı olup olmadığının saptanması, kan şekeri ve insülin düzeyleri ile ilişkisi, ayrıca KMY ile bir ilişkisinin olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Haziran 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Endokrinolojisi ve Adolesan polikliniğine başvuran 8-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesan çalışmaya alındı. Obez gruptan 98 olgu, kontrol grubundan 44 olgu olmak üzere toplam 142 olgu alındı. Rutin obezite tetkiklerinin (açlık kan şekeri, açlık insülin, lipit profili, karaciğer enzimleri) yanında serum FGF-21değerlerine ve KMY'na bakıldı. Metabolik sendrom(MS) tanımlaması yapılarak metabolik sendrom bileşenlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Obezite, metabolik sendrom, FGF21 ve KMY bileşenleri arasındaki ilişki irdelendi.

Bulgular: FGF-21 düzeyleri obez grupta 193.54±139.62 mg/dl, kontrol grubunda 158.69±151.81 mg/dl bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Obez grubunda KMY z skor değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$). Obez ve kontrol grubunda metabolik sağlık bulguları değerlendirildiğinde obez grubunda MS varlığı ve KMRFT saptanma oranı anlamlı düzeyde fazla saptandı. FGF21 değerleri MS'u olmayan obez, MS'u olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunmadı ($p>0.05$). KMY z skor değerleri MS'u olan ve olmayan obez grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek

saptandı ($p<0.05$). Obez ve kontrol grubundaki kız ve erkek çocukların FGF-21 ve KMY z skor değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). FGF-21 değerleri KMRFT olmayan obez, KMRFT olan obez ve kontrol grupları arasında farklı bulunmadı ($p>0.05$). KMY z skor değerleri KMRFT olmayan obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada obez grupta beklendiği gibi hiperinsülinizm, dislipidemi gibi metabolik sağlık parametrelerindeki bozulmanın daha fazla olduğu, MS ve KMRFT sıklığının yüksek olduğu görüldü. FGF21 düzeyi ise her iki grupta farklı bulunmadı. KMY obez grupta, kontrol grubuna göre belirgin yüksek olsa da, metabolik sağlık durumunun bozulması ile azalmaya başladığını belirledik.

Anahtar kelimeler: Obezite, Fibroblast growht faktör 21, Kemik mineral yoğunluğu

.

8. SUMMARY

A study on the correlation between the fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels on glucose metabolism and bone density among obese children and adolescents

Introduction: Obesity, which is defined as the increase in body fat, is a multifactorial problem. FGF-21 is a new metabolic factor that plays a specific role in the regulation of carbohydrate and lipid metabolisms. However, the role of FGF-21 in bone metabolism seems somewhat paradoxical and complex. There are studies on FGF-21 that report it improves the metabolic health, and some report that it reduces the bone health. The effect of FGF-21 on metabolical health parameters in obese adolescents is still unknown.

Objective: This study aims to find how the FGF21 serum levels differ from the control group compared to obese children and adolescent patients, its relationship between blood sugar and insulin levels, and its effect on bone density.

Methods: Candidates for this study have been selected among the patients who been registered at the pediatric endocrinology and adolescent clinic of Ankara University Medical School (AUMS) between the ages of 8 to 18 duding the period of June 2017 to September 2018. There were 92 participants for the obesity group, and 44 for the control group; a total of 142 patients. In addition to the routine obesity workup, which includes fasting blood sugar, fasting insulin levels, lipid profile and liver enzymes, serum FGF21 levels and bone density have also ben tested. After determining the metabolic syndrome criteria, the participants were evaluated based on metabolic syndrome components, and the correlation between metabolic syndrome, FGF21 and bone density have been studied.

Results: The FGF-21 levels in the obese group is found to be 193,54±139,62 mg/dl and in the control group 158,69±151,81 mg/dl. The difference between the two study groups are not statistically significant. Compared to the control group bone density z-score is significantly elevated ($p<0,05$) in the obese group. It is found that the presence of metabolic syndrome and frequency of cardio metabolic risk factors

detected among the obese group participants are significantly higher compared to the control group. FGF21 levels are not significantly different among the participants who are obese with metabolic syndrome, obese without metabolic syndrome, and the control group ($p>0,05$). Bone density z-score levels are significantly higher among obese with or without metabolic syndrome compared to the control group ($p<0,05$). There are no significant difference between the FGF21 levels and bone density z-score levels among the male and female participants of obese and the control groups ($p>0,05$). FGF-21 levels are not significantly different among obese with or without cardio metabolic risk factors and the control group ($p>0,05$). Bone density z-score levels are significantly elevated among the obese patients without cardio metabolic risk factors compared to the control group ($p<0,05$).

Conclusion: In this study done on the obese children and adolescents, metabolic health parameters abnormality such as hyperinsulism and dislipidemia are found to be significantly higher as expected. Metabolic syndrome and Cardio metabolic risk factor group are also elevated among obese patients studied. Even though the bone density levels are significantly elevated among the obese group compared to the control group, it is found that the bone density levels decline with deteriorating metabolic health parameters.

Key Words: Obesity, fibroblast growth factor 21, bone density

9. KAYNAKLAR

1. Akçurin S. Monogenik Obezite. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2011;1(2):30-6.

2. Gönç N. Çocuklarda Obezite Değerlendirilmesinde Kullanılan Antropometrik Ölçimler. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2011;1(2):38-47.

3. Wang Y, Lobstein T. Wordwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes. 2006;1(1):11-25.

4. Aysun Bideci. Obez Çocuk ve Adolesanlarda Bozulmuş Glukoz Toleransı, Tip 2 Diabet Ne Zaman Tedavi Edelim? Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2011;1(2):60-73.

5. Aditya B.S, Wilding J.P.H. Obesity - An Atlas of Investigation and Management. Clinical Publishing-OXFORD. 2011.

6. Nehus E, Mitsnefes M Childhood Obesity and the Metabolic Syndrome. Pediatric Clinics of North America. 2019;66(1):31–43.

7. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. Biochim Biophys Acta 2000;1492:203-6

8. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growht factors. Genom Biol. 2001;2:3005.

9. Degirolamo C, Sabba C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. Nature Reviews Drug Discovery 2016;15:51–69.

10. Kharitonenkov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, Hansen BC, Shanafelt AB, Etgen GJ. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. Endocrinology. 2007;148:774–81

11. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonenkov A, Köster A, Sandusky GE. Fibroblast growht factor-21 improves pancreatic B-cell function and survival

by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. Diabetes. 2006;55:2470-8.

12. Li G, Yin J, Fu J, Li L, Grant S. F. A, Li C, Li M, Mi J, Li M, Gao S. FGF21 deficiency is associated with childhood obesity, insulin resistance and hypoadiponectinaemia: The BCAMS Study. Diabetes & metabolism. 2017;43(3):253-60.

13. Wan Y. Bone marrow mesenchymal stem cells: fat on and blast off by FGF21. The international journal of biochemistry & cell biology. 2013;45(3):546-9.

14. Charoenphandhu N, Suntornsaratoon P, Krishnamra N, Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Wang X. Fibroblast growth factor-21 restores insulin sensitivity but induces aberrant bone microstructure in obese insulin-resistant rats. Journal of bone and mineral metabolism. 2017;35(2):142-9.

15. Hanks L. J, Casazza K, Ashraf A. P, Wallace S, Gutierrez O M. Fibroblast growth factor-21, body composition, and insulin resistance in pre-pubertal and early pubertal males and females. Clinical endocrinology. 2015;82(4):550-6.

16. Pollock NK. Childhood obesity, bone development, and cardiometabolic risk factors. Molecular and cellular endocrinology. 2015;410:52-63.

17. Hanks LJ, Casazza K, Ashraf AP, Wallace S, Gutierrez OM. Fibroblast growth factor-21, body composition, and insulin resistance in pre-pubertal and early pubertal males and females. Clinical endocrinology. 2015;82(4):550-6.

18. JA Y. Pediatric obesity. Appetite. 2015;93:3-12.

19. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(5):310-4.

20. Kayıhan G, Ersöz G. 15-18 Yaş Grubu Adolesanlarda Obezite Tanısında ve Vücut Yağ Yüzdesinin Belirlenmesinde Kullanılan Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması. Tur Kli J Sport. 2009;1(2):107–16.

21. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital and health statistics Series 11, Data from the national health survey. 2002;246:1-190.

22. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51(1):1-14.

23. David S Freedman, Peter T Katzmarzyk, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of body mass index and skinfold thicknesses to cardiovascular disease risk factors in children, the Bogalusa Heart Study1–4. Am J Clin Nutr 2009;90(1):210–6.

24. Araz NÇ, Balat A, Araz M. Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Sendrom Sıklığı ve Obezite ile İlişkili Durumların Değerlendirilmesi [Metabolic Syndrome Prevalence in Childhood Obesity and Assessment of Obesity RelatedConditions]. Medicine Science. 2012;1(4):271-82

25. Xu Z, Qi X, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed Type 2 diabetes. Diabetic Medicine 2013;30:201-7.

26. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, F L. Waist circumference percentiles for 7-to 17-year-old Turkish children and adolescents. Eur J Pediatr. 2008;167(4): 383–9

27. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years.. Eur J Pediatr. 2013;172(1):59-69.

28. Ashwell MP, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 2012;13:275–86.

29. Alikaşifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. Katkı pediatri dergisi 2000;21(4):475-81.

30. Obesity WCoteoc. The Commission on Ending Childhood Obesity: report of the Ad hoc Working Group on Science and Evidence for Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization. 2016.

31. Pekcan G, Karaağaoğlu N, Samur G. Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin Izlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hacettepe

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Milli Eğitim Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı 2011;Yayın No: 834..

32. Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR). 2014.

33. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931:2014. TC Sağlık Bakanlığı Yayın 2014(No: 931).

34. Aycan Z. Çocukluk Çağında Obezite ve Metabolik Sendrom. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2016;10(3).

35. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for Hormonal, Monogenic, and Syndromic Disorders in Obese Infants and Children. Pediatric annals 2014;43(9):e218-e24.

36. Koyuncuoğlu Güngör N. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2014;6(3):129-43.

37. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595–607

38. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med. 2004;350(23):2362–74..

39. Şıklar Z. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite Komplikasyonları ve Metabolik Sendrom. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2012;1(2):48-58.

40. Ford E S, Li C. Defining the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Will the Real Definition Please Stand Up?. J Pediatr. 2008;152(2).

41. Golley R.K, Magarey A. M, Steinbeck K. S, Baur L. A, Daniels L. A. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. International journal of obesity. 2006;30(5):853-60.

42. Federation ID. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006:1–7.

43. Friend A, Crai L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. Metabolic syndrome and related disorders. 2013;11:71-80.

44. Babaoğlu K, Hatun S, Arslanoğlu I, Işgüven P, Baş F, Ercan O. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults having type 2 diabetes. European Society of Pediatric Endocrinology. 2006.

45. Çizmecioğlu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. 2004;307.

46. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, Brons C, Pilgaard K, Grunnet L. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. Hormone research. 2006;65 Suppl 3:137-43.

47. Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. International Journal of Endocrinology. 2017;2017:5076732.

48. Çivilibal M. Çocukluk Çağında Metabolik Sendrom. Haseki Tıp Bülteni 2011; 49:5-8.

49. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. Diabet Med. 1998;15:539:53

50. III ATP. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults JAMA 2001. 2001;285:2486-97.

51. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions.. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(12):5189–98

52. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. Acta diabetologica. 2016;53(2):251-60.

53. Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular changes in a group of obese children. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2015;104(4):266-73.

54. Gutch M, Kumar S, Razi S. M, Gupta K. K, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2015;19(1):160-4.

55. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2010;2(3):100-6.

56. Gülnar YG, Demir BK. Çocuk ve Adolesanlarda Obezite İlişkili Hipertansiyon Mekanizmaları. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2017;2(2)(39-43).

57. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension (Dallas, Tex: 1979). 2014;63(5):1116-35.

58. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. Lancet (London, England). 2012;380:611-9.

59. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout S, West D, Rappaport EB. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. The Journal of pediatrics. 2006;148(2):195-200.

60. Awazu M, editor. Hypertension.Pediatric Nephrology. 6th. ed ed2009.

61. Işıldak M, Güven G.S, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:96-9.

62. Engiz O, Berberoglu M, Siklar Z, Ocal G. Risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in obese children. Hormone research. 2009;72(1):63-4.

63. Mencin A. A, Lavine J. E. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Pediatric clinics of North America. 2011;58(6):1375-92.

64. Shibli R, Rubin L, Akons H, Shaoul R. Morbidity of overweight (>or=85th percentile) in the first 2 years of life. Pediatrics. 2008;122(2):267-72.

65. Ross KR, Hart MA, Storfer-Isser A, Kibler AM, Johnson NL, Rosen CL. Obesity and obesity related co-morbidities in a referral population of children with asthma. Pediatric pulmonology. 2009;44(9):877-84.

66. Consilvio NP, Di Pillo S, Verini M, de Giorgis T, Cingolani A, Chiavaroli V. The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. Pediatric pulmonology. 2010;45(11):1103-10.

67. Baranova A, Tran TP, Birerdinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011;33(7):801-14.

68. Lee YS. Consequences of childhood obesity. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 2009;38(1):75-7.

69. Koebnick C, Getahun D, Smith N, Porter A. H, Der Sarkissian J. K, Jacobsen S. J. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. Int J Pediatr Obes. 2011;6(2-2):e257-63.

70. Kratzer W, Walcher T, Arnold F, Akinli A. S, Mason R. A, Denzer C, Bohm B, Imhof A, Hanle M. M. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2010;48(6):683-7.

71. Ode K. L, Frohnert B. I, Nathan B. M. Identification and treatment of metabolic complications in pediatric obesity. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2009;10(3):167-88.

72. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2006;117(2):e291-7.

73. Ducher G, Bass S.L, Naughton G A, Eser P, Telford R D, Daly R M. Overweight children have a greater proportion of fat mass relative to muscle mass in the upper limbs than in the lower limbs: implications for bone strength at the distal forearm. The American journal of clinical nutrition. 2009;90(4):1104-11.

74. Leonard M. B, Shults J, Wilson B. A, Tershakovec A. M, Zemel B. S. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(2):514-23.

75. Petit M. A, Beck T. J, Shults J, Zemel B. S, Foster B. J, Leonard M. B. Proximal femur bone geometry is appropriately adapted to lean mass in overweight children and adolescents. Bone. 2005;36(3):568-76.

76. Pollock NK, Laing EM, Baile CA, Hamrick MW, Hall DB, Lewis RD. Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. The American journal of clinical nutrition. 2007;86(5):1530-8.

77. Pollock NK, Laing EM, Hamrick MW, Baile CA, Hall DB, Lewis RD. Bone and fat relationships in postadolescent black females: a pQCT study. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011;22(2):655-65.

78. Streeter AJ, Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Body fat in children does not adversely influence bone development: a 7-year longitudinal study (EarlyBird 18). Pediatric obesity. 2013;8(6):418-27.

79. Sayers A, Tobias JH. Fat mass exerts a greater effect on cortical bone mass in girls than boys. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):699-706.

80. Gilsanz V, Kovanlikaya A, Costin G, Roe T F, Sayre J, Kaufman F. Differential effect of gender on the sizes of the bones in the axial and appendicular skeletons. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(5):1603-7.

81. Pollock NK, Bernard PJ, Wenger K, Misra S, Gower BA, Allison JD. Lower bone mass in prepubertal overweight children with prediabetes. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2010;25(12):2760-9.

82. Martin A, David V, Malaval L, Lafage-Proust M. H, Vico L, Thomas T. Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. Endocrinology. 2007;148(7):3419-25.

83. Erselcan T, Özen A, Yüksel D, Durmuşaltun G, Öztürk E, Balcı T.A, Karayalçın B. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Uygulama Kılavuzu. Turk J Nucl Med. 2009;18:31-40.

84. Secretariat MA. Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2006;6(20):1-180.

85. Krugh M, Langaker MD. Dual Energy Xray Absorptiometry (DEXA). Stat Pearls [Internet] Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2019

86. Thrall JH, Ziessman HA. Skeletal system The Requisites 2.ed. United States, Mosby. 2001:110-44.

87. Finkelstein J S, Cleary R L, Butler J P, Antonelli R, Mitlak B H, Deraska D J, Zamora Quezada JC, Neer R M. A comparison of lateral versus anterior posterior spine dual enegy X-ray absorptiometry fort he diagnosis of osteopenia J Clin Endocrinol Metab. 1994;78:724-30.

88. Crandal C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. Arc Intern Med. 2002;162:2297-309.

89. Lindstedt G, Nystrom E. Increased risk of bone fragility –related fractures in TSHsuppressive thyroxine treatment. Lakartidningen. 2002;99:2844-5.

90. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy X-ray absorbtiometry. Semin Nucl Med. 1997;27:210-28.

91. Ward RJ, Roberts CC, Bencardino, Arnold E, Baccei SJ. ACR Appropriateness Criteria® Osteoporosis and Bone Mineral Density. J Am Coll Radiol 2017;14(5S):189-202..

92. Barraco G M, Luciano R, Semeraro M, Prieto Hontoria PL, Manco M. M.Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. Int J Mol Sci 2014(Oct 29;15(11)):19760-76.

93. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy.. Nat Rev Drug Discov. 2008;8:235–53.

94. Yuan D, Wu BJ, Henry A, Rye KA, Ong KL. Role of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus: A mini-review. Clin Endocrinol (Oxf) 2019;90(1):47-55.

95. Adams AC, Yang C, Coskun T, Cheng CC, Gimeno RE, Luo Y. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue. Mol Metab 2012;2:31–7.

96. Foltz IN, S H, C K, X W, Yang C, Wang W. Treating diabetes and obesity with an FGF21-mimetic antibody activating the βKlotho/FGFR1c receptor complex.. Sci Transl Med. 2012; 4:162-53.

97. Tacer KF, Bookout AL, Ding X, Kurosu H, John GB, Wang L. Research resource: comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse.. Mol Endocrinol 2010;24:2050–64

98. Lundasen T, Angelin Bo, Rudling M, Hunt M, Sanyal S, Alexson S. PPARα is a key regulator of hepatic FGF21.. Biochem Biophys Res Commun. 2007;360 437–40

99. Patel R, Bookout AL, Magomedova L, Owen B M, Consiglio GP, Shimizu M, Zhang Y, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Cummins CL. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. Mol Endocrinol 2015(29):213–23.

100. Luo Y, Mc Keehan. Stressed liver and muscle call on adipocytes with FGF21. Front Endocrinol. 2013; 4:194.

101. Keipert S, Ost M, Johann K, Imber F, Jastroch M, van Schothorst EM, Keijer J, Klaus S. Skeletal muscle mitochondrial uncoupling drives endocrine cross-talk through the induction of FGF21 as a myokine. Am J PhysiolEndocrinol Metab 2014;306:E469–E82.

102. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez F J, Giralt M, Mampel T, Villarroya F. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. J Biol Chem. 2011; 286 12983–90.

103. Fisher, F M, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, Kharitonenkov A, Flier J S, Maratos Flier E, Spiegelman B M. FGF21 regulates PGC-1α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. Genes Dev 2012;26:271–81.

104. Liang Q, Zhong L, Zhang J, Wang Y, Bornstein SR, Triggle CR, Ding H, Lam KS, Xu A. FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting. Diabetes. 2014;63:4064–75.

105. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R. FGF21 induces PGC-1α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106 10853–8.

106. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE, Kharitonenkov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. Endocrinology 2008;149:6018–27.

107. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, Cheng C, Stanford KI, Arumugam M, Michael MD, Adams AC, Kharitonenkov A, Kahn CR. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. J Clin Invest 2014(124):515–27

108. Ding X, Boney Montoya J, Owen B M, Bookout A L, Coate K C, Mangelsdorf D J, Kliewer S A. βKlotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. Cell Metab 2012;16:387–93.

109. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S, Hecht R, Li YS, Lindberg RA, Chen JL, Jung DY, Zhang Z, Ko HJ, Kim JK, Véniant MM. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. Diabetes 2009;58:250–9.

110. Markan K. R, Naber MC, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer S A, Mohammadi M, Potthoff M J. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. Diabetes. 2014;63: 4057–63.

111. Kharitonenkov A, Shiyanova T L, Koester A, Ford A M, Micanovic R, Galbreath E J. FGF-21 as a novel metabolic regulator. J Clin Invest 2005;115:1627-35

112. Bell G, Polonsky KS. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in β-cell function. Nature 2001;414:788–91

113. So WY, Cheng Q, Chen L, Evans-Molina C, Xu A, Lam KS. High glucose represses β-klotho expression and impairs fibroblast growth factor 21 action in mouse pancreatic islets: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor γ signaling. Diabetes. 2013;62:3751–9.

114. Inagaki T, Choi M MA, Peng L, Cummins CL, McDonald JG, Luo G, Jones SA, Goodwin B, Richardson JA, Gerard RD, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. Cell Metab. 2005;2:217–25.

115. Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, Coate KC, He TT, Katafuchi T. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. eLife. 2012;e00065.

116. Pyrżak B, Demkow U, Kucharska AM. Brown Adipose Tissue and Browning Agents: Irisin and FGF21 in the Development of Obesity in Children and Adolescents. Adv Exp Med Biol. 2015;866:25-34

117. Xie T, Leung P. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. Am J Physiol Endocrinol Metab 2017;1:313(3)

118. Oishi K, Konishi M, Murata Y, Itoh N. Time-imposed daily restricted feeding induces rhythmic expression of Fgf21 in white adipose tissue of mice. Biochem Biophys Res Commun 2011;412:396–400

119. Dutchak, P A, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Yu RT, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Fibroblast growth factor-21 regulates PPARγ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. Cell 2012;148:556–67

120. Muise ES, Azzolina B, Kuo DW, El-Sherbeini M, Tan Y, Yuan X, Mu J, Thompson JR, Berger JP, Wong K K. Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ and altered metabolic states. Mol Pharmacol 2008;74:403–12

121. Wei W, Dutchak PA, Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109 3143–8.

122. Bookout, AL, de Groot MH, Owen BM, Lee S, Gautron L, Lawrence HL, Ding X, Elmquist JK, Takahashi JS, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system.. Nat Med 2013;19:1147–52

123. M Owen B, Bookout AL, Ding X, Lin VY, Atkin SD, Gautron L. FGF21 contributes to neuroendocrine control of female reproduction. Nat Med. 2013;19:1153–6.

124. M. Owen B, Ding X, Morgan DA, Coate KC, Bookout AL, Rahmouni K. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss.. Cell Metab 2014(20):670–7

125. Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, Dickson AS, Goetz R, Eliseenkova AV, Mohammadi M, Rosenblatt KP, Kliewer SA, Kuro M. Tissue-specific expression of βKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. J Biol Chem 2007;282 26687–95.

126. Yan X, Chen J, Zhang C, Zhou S ZZ, Chen J, Feng W LX, Tan Y. FGF21 deletion exacerbates diabetic cardiomyopathy by aggravating cardiac lipid accumulation. J Cell Mol Med 2015;19:1557–68

127. Planavila A, Redondo I, Hondares E, Vinciguerra M, Munts C, Iglesias R. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. Nat Commun. 2013;4:2019.

128. Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, Garrabou G, Casademont J, Giralt M, Villarroya F. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress.. Cardiovasc Res. 2015;106:19–31

129. Liu S Q, Roberts D, Kharitonenkov A, Zhang B, Hanson SM, Li YC, Zhang LQ, Wu YH. Endocrine protection of ischemic myocardium by FGF21 from the liver and adipose tissue. Sci Rep. 2013; 3 2767

130. Oishi K, Uchida D, Ishida NN. Circadian expression of FGF21 is induced by PPARα activation in the mouse liver. FEBS Lett 2008;582:3639–42

131. Andersen B, Beck-Nielsen. Plasma FGF21 displays a circadian rhythm during a 72-h fast in healthy female volunteers. Clin Endocrinol 2011;75():514–9

132. Yu H, Xia F, Lam KS, Wang Y, Bao Y, Zhang J. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. Clin Chem 2011;57:691–700

133. A. Lee S, Jeong E, Kim EH, Shin MS, Hwang JY, Koh EH. Various oscillation patterns of serum fibroblast growth factor 21 concentrations in healthy volunteers.. Diabetes Metab J. 2012; 36:29–36.

134. Galman C, Lundåsen T, Kharitonenkov A, Bina HA, Hafström I. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARα activation in man.. Cell Metab. 2008;8:169–74

135. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher FM, Badman MK, Martinez-Chantar ML, Maratos-Flier E. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease.. Gastroenterology 2010;139:456–63

136. Adams A, Halstead CA, Hansen BC, Irizarry AR, Martin JA, Myers SR. LY2405319, an engineered FGF21 variant, improves the metabolic status of diabetic monkeys.. PLoS ONE 2013;8:e65763

137. Veniant M, Komorowski R, Chen P, Stanislaus S, Winters K, Hager T. Long-acting FGF21 has enhanced efficacy in diet-induced obese mice and in obese rhesus monkeys. Endocrinology 2012;153 4192–203

138. Nygaard EB, Moller CL, Kievit P, Grove KL, Andersen B. Increased fibroblast growth factor 21 expression in high-fat diet-sensitive non-human primates (Macaca mulatta). Int J Obes. 2014(38):183–91

139. Fisher, ffolliott M, Chui, Patricia C, Antonellis, Patrick J. Obesity Is a Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)-Resistant State. Diabetes. 2010;59:2781-9.

140. Gimeno RE, Moller DE. FGF21-based pharmacotherapy-potential utility for metabolic disorders. Trends Endocrinol Metab. 2014;25:303–11.

141. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. Cell Metab 2013:333–40

142. Marshall W. A, Tanner J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44(235):291–303.

143. Marshall WA, Tanner J. M.. Variations in pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.

144. Magge SN, Goodman E, SC; A, NUTRITION; CO, ENDOCRINOLOGY; SO, OBESITY. SO. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. 2017;140:2.

145. Goksen D, Darcan S, Coker M. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. J Clin Densitom. 2006;9:84.

146. Pollock NK, Bernard PJ, Gutin B, Davis CL, Zhu H, Dong Y. Adolescent obesity, bone mass, and cardiometabolic risk factors. The Journal of pediatrics. 2011;158(5):727-34.

147. Cheng S, Wiklund P. The effects of muscle mass and muscle quality on cardio-metabolic risk in peripubertal girls: a longitudinal study from childhood to early adulthood. International journal of obesity (2005). 2018;42(4):648-54.

148. Babaknejad N, Nayeri H, Hemmati R, Bahrami S, Esmaillzadeh A. An Overview of FGF19 and FGF21: The Therapeutic Role in the Treatment of the Metabolic Disorders and Obesity. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2018;50(6):441-52.

149. Reinehr T, Wunsch R, Woelfle J, Roth CL. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) and Its Relation to Obesity, Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver in Children: A Longitudinal Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(6):2143-50.

150. Ko BJ, Kim SM, Park KH, Park HS. Mantzoros CS. Levels of circulating selenoprotein P, fibroblast growth factor (FGF) 21 and FGF23 in relation to the metabolic syndrome in young children. International Journal Of Obesity. 2014;38:1497.

151. Pierpont B, Giannini C, Kim G, Santoro N, Kursawe R, Caprio S. Circulating Levels of FGF-21 in Obese Youth: Associations With Liver Fat Content and Markers of Liver Damage. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(7):2993-3000.

152. Bisgaard A, Sorensen K, Johannsen TH, Helge JW, Andersson AM, Juul A. Significant gender difference in serum levels of fibroblast growth factor 21 in Danish children and adolescents. International journal of pediatric endocrinology. 2014;2014(1):7.

153. Korwutthikulrangsri M, Mahachoklertwattana P, Chanprasertyothin S, Pongratanakul S, Poomthavorn P. Serum fibroblast growth factor 21 in overweight and obese Thai children and adolescents: its relation to glucose metabolism and its change after glucose loading. Clinical endocrinology. 2015;83(6):820-7.

154. Hohman EE, Balantekin KN, Birch LL, Savage JS. Dieting is associated with reduced bone mineral accrual in a longitudinal cohort of girls. BMC public health. 2018;18(1):1285.

155. Weaver C, Gordon C, Janz K, Kalkwarf H, Lappe JM, Lewis R. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporosis International. 2016;27(4):1281-386.

156. Jay C. Effects of obesity on bone metabolism. J Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2011;6:30*7.

157. Kume K, Satomura K, Nishisho S. Potential role of leptin in endochondral ossification. J Histochem Cytochem. 2002;50:159-69.

158. Sun Y, Dai W, Liang Y, Yang P, Yang Q, Liang M. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and bone mineral density in adolescents with obesity: a meta-analysis. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2019;12:199-207.

159. Baxter-Jones AD, Mirwald RL, McKay HA, Bailey DA. A longitudinal analysis of sex differences in bone mineral accrual in healthy 8-19-year-old boys and girls. Annals of human biology. 2003;30(2):160-75.

160. Singhal V, Sanchita S, Malhotra S, Bose A, Flores LPT, Valera R. Suboptimal bone microarchitecure in adolescent girls with obesity compared to normal-weight controls and girls with anorexia nervosa. Bone. 2019;122:246-53.

161. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, Garcia SL, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Gender-related differences in the relationship between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean body mass in humans between 2 and 87 years of age. Bone. 1998;22(6):683-90.

162. Maynard LM, Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Wisemandle WA, Zeller CM. Total-body and regional bone mineral content and areal bone mineral density in children aged 8-18 y: the Fels Longitudinal Study. The American journal of clinical nutrition. 1998;68(5):1111-7.

163. Afghani A, Cruz ML, Goran MI. Impaired glucose tolerance and bone mineral content in overweight Latino children with a family history of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(2):372-8.

164. Kindler JM, Pollock NK, Ross HL, Modlesky CM, Singh H, Laing EM. Obese Versus Normal-Weight Late-Adolescent Females have Inferior Trabecular Bone Microarchitecture: A Pilot Case-Control Study. Calcified tissue international. 2017;101(5):479-88.

165. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiological reviews. 2013;93(1):359-404.

166. Kindler JM, Lobene AJ, Vogel KA, Martin BR, McCabe LD, Peacock M. Adiposity, Insulin Resistance, and Bone Mass in Children and Adolescents. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;104(3):892-9.

167. Kindler JM, Pollock NK, Laing EM, Oshri A, Jenkins NT, Isales CM. Insulin Resistance and the IGF-I-Cortical Bone Relationship in Children Ages 9 to 13 Years. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2017;32(7):1537-45.

168. Giralt M, Gavaldà-Navarro A, Villarroya F. Fibroblast growthfactor-21, energy balance and obesity. Molecular and cellular endocrinology. 2015;418(1)(66-73).

169. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based US sample. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(11):4161-4.

170. Hwang D-K, Choi H-J. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. Osteoporosis international. 2010;21(3):425-31.

171. Von Muhlen D, Safii S, Jassal S, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. Osteoporosis international. 2007;18(10):1337-44.