

# FGF21'in Obezite ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile İlişkisi

## Relation Between FGF21 with Obesity and Cardiovascular Risk Factors

Dr. Süheyla GÖRAR,<sup>a</sup>  
Dr. Cavit ÇULHA,<sup>a</sup>  
Dr. Fatma Dilek DELLAL,<sup>a</sup>  
Dr. Ziyet ALPHAN ÜÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Gönül KOÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Ahmet YILDIRIM,<sup>a</sup>  
Dr. Yalçın ARAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Kliniği,  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.09.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 31.01.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Süheyla GÖRAR  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sgorar@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Fibroblast büyüme faktörü (FGF21), glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkisi hayvan modellerinde gösterilmiş, yeni tanımlanmış bir metabolik düzenleyicidir. Çalışmamızın amacı, obez ve sağlıklı kişilerdeki FGF21 düzeylerinin obezite belirteçleri ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Otuz sekiz [27 olgu beden kütle indeksi (BKİ) 30-40 kg/m<sup>2</sup>, 11 olgu BKİ  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>] obez ve 19 (BKİ < 25 kg/m<sup>2</sup>) kontrol olguda açlık glukoz ve insülin, tokluk glukoz, ürik asid, lipid profili (total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol), lipoprotein(a), fibrinojen, "insulin-like growth factor 1 (IGF-1)", apolipoprotein A-1 (apoA-1), apolipoprotein B (apoB), haptoglobin,  $\alpha$ 1-antitripsin ve FGF21 düzeylerine bakıldı. **Bulgular:** FGF21 düzeyleri, obez olgularda kontrol grubu olgularına göre istatistiksel anlamlı yüksekti (p < 0.01). Ayrıca, yapılan korelasyon analizinde FGF21'in kilo, HOMA-IR, trigliserid, LDL-C,  $\alpha$ 1-antitripsin (p < 0.05), total/HDL-C, apo B, apoB/apoA-1 (p < 0.01) ile pozitif korelasyon, fakat IGF-1 (p < 0.05) ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. **Sonuç:** FGF21 ile insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında bulduğumuz korelasyonlar, FGF21'in obezite ve obezite ilişkili metabolik komplikasyonların patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu molekülün obez bireylerde anlamlı yüksekliği, adipositlerden derive bir adipokin olabileceğini akla getirmektedir. Tüm bu öngörülerin doğrulanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Şişmanlık; kalp ve damar hastalıkları; fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21)

**ABSTRACT Objective:** Fibroblast growth factor (FGF21) is a novel metabolic regulator on glucose and lipid metabolism in animal models. The aim of our study was to measure FGF21 level in patients with obesity and healthy subjects, and to assess the relationship between obesity and cardiovascular risk factors with FGF21 in humans. **Material and Methods:** We measured fasting glucose and insulin, postprandial glucose, uric acid, lipid profile (total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol), lipoprotein(a), fibrinogen, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), apolipoprotein A-1 (apoA-1), apolipoprotein B (apoB), haptoglobin,  $\alpha$ 1-antitrypsin and FGF21 in 38 obese patients [27 subjects of body mass index (BMI) 30-40 kg/m<sup>2</sup>, 11 subjects of BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>] and 19 control subjects (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>). **Results:** FGF21 levels in obese subjects were significantly higher than in control subjects. However, in correlation analysis was showed that FGF21 correlated positively with weight, HOMA-IR, triglyceride, LDL-C,  $\alpha$ 1-antitrypsin (p < 0.05), total/HDL-C, apo B, apoB/apoA-1 (p < 0.01) but negatively with IGF-1 (p < 0.05). **Conclusion:** We consider that FGF21 may play a role in pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic complication because of our analysis was showed FGF21 between insulin resistance and cardiovascular risk factors correlation. In addition, this molecule can be construed as an adipocyte-derived adipokine due to it has been indicated significantly higher on the obese individuals. Further investigation are required to clarify the metabolic effects of FGF21 in obese individuals.

**Key Words:** Obesity; cardiovascular diseases; fibroblast growth factor 21 (FGF21)

Obezite günümüz dünyasının giderek yaygınlaşan bir problemidir. Sağlığın olumsuz göstergeleri olarak bilinen yetersiz beslenme ve bulaşıcı hastalıkların yerini almaya başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde nüfusun 1/3'ü obez [beden kütle indeksi (BKİ) > 30 kg/m<sup>2</sup>] ve 2/3'ü fazla kilolu (overweight) olup, obezite prevalansı epidemik oranlara ulaşmıştır.<sup>1</sup> Ayrıca, yine ABD'de yılda yaklaşık 300 bin kişi obezite ile ilişkili hastalıklardan ölmektedir.<sup>2</sup> Sonuç olarak obezite, önlenmesi ve tedavisi için etkin önlemlerin alınmasını gerektiren epidemik bir sağlık sorunudur.

Tüm dünyada artan obezite prevalansı, obezitenin eşlik ettiği hastalıklar üzerine dikkati yoğunlaştırmıştır. Obezitenin birçok hastalığın gelişimine ve/veya kötü prognozuna neden olan önemli bir etyolojik ve prognostik faktör olduğu kesindir. Endokrin ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere vücudun tüm sistemleri etkilenmektedir. Obezite komplikasyonları başında, aterojenik dislipidemi, glukoz tolerans bozukluğu, diyabet, protrombotik ve proinflamatuvar bozukluklar görülmektedir. Obezitenin özellikle insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler olayların gelişiminde önemli bir faktör olduğu ve bu hastalıkların yüksek mortalite oranlarına ulaşmasına katkıda bulunduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuç olarak, diyabetin kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olduğu, hatta koroner arter hastalığı ile eş değer kabul edilebileceği belirtilmektedir.<sup>3</sup>

Obezitedeki metabolik değişiklikler ve yağ dokusu arasındaki en önemli bağı insülin direnci oluşturmaktadır. Çalışmalar, yıllar içinde tanımlanan birçok inflamatuvar belirtecin ve adipositokinin obezite derecesi ve insülin direnci ile korelasyonu olduğunu göstermektedir. Her geçen gün, başta adipoz doku olmak üzere birçok organdan salgılanan yeni biyolojik regülatörler bu gruba eklenmektedir.

Fibroblast büyüme faktörleri, çeşitli biyolojik fonksiyonları olan hormonal faktörlerdir. İnsan FGF ailesi 22 üyeden oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda en önemli metabolik etkiler FGF19, FGF21 ve FGF23'de gösterilmiştir.<sup>4-6</sup> FGF21, öncelikli ola-

rak karaciğerden, daha az adipoz doku ve pankreatik beta hücreleri tarafından üretilen, glukoz-lipid homeostazisinde rol oynayan yeni bir metabolik faktördür.<sup>7</sup> Murin modeller ve insan dışı primatlardan elde edilen verilerin çoğunluğunda, FGF21'in adipoz doku ve pankreas üzerinden etkiyle, obezite ilişkili hiperglisemi ve hiperlipidemiye rol aldığı ileri sürülmektedir.<sup>8</sup>

Çalışmamızda, son yayınlarda glukoz-lipid metabolizması üzerinde etkileri bildirilen FGF21 ile obezite belirteçleri ve kardiyovasküler olaylarda rolü olduğu raporlanan bazı biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine, premenopozal dönemde olan, kilo verme isteği ile başvurmuş obez kadın olgular değerlendirildi. Çalışmaya obez gruba 38, normal kilolu sağlıklı kontrol grubuna 19 olmak üzere toplam 57 kadın olgu alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalınarak, hastanemiz etik kurulunun onayı ile katılan olguların izinleri alınarak yapıldı.

Obezite ile takibe alınan olguların anamnezleri alındı. Biyokimyasal, hormonal ve metabolik hastalıklar açısından laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı. Bilinen kronik hastalığı nedeni ile son bir ay içerisinde (antihipertansif, antidiyabetik, antihiperlipidemik, koroner arter hastalık tedavisi vs.) ilaç kullanımı hikâyesi olanlar, bilinen endokrinolojik bir nedenle takip edilen (Cushing hastalığı, hipotiroidi, polikistik over sendromu vs.) ve tedavi alanlar, yapılan laboratuvar değerlendirmede karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında yetmezlik olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### VERİLERİN TOPLANMASI VE LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dâhil edilen olguların fizik muayeneleri yapıldı. "Tanita Body composition analyzer" (model TBF-300) ile ölçümleri yapılarak BKİ'leri

belirlendi. Kan alımı öncesinde son 30 dakika içinde sigara ve kafein içeren herhangi bir yiyecek veya içecek almamaları ve en az 5 dakika dinlenmiş olmaları sağlandı. Tüm hastalardan en az 8-10 saatlik açlığı takiben 08:00-09:00 saatleri arasında açlık glukoz ve insülin, ürik asit, lipid profili (total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol), lipoprotein(a), fibrinojen, "insulin like growth factor 1 (IGF-1)", apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), haptogloblin,  $\alpha$ 1-antitripsin ve FGF21 ölçümü için kan örneği alındı. Standart bir öğün alımından 2 saat sonra postprandial glukoz ölçümü yapıldı. Biyokimyasal ve hormonal parametreler hastanemiz laboratuvarında çalışıldı. FGF21 ölçümleri, örnekler teste tabi tutuluncaya dek  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi. Çalışılma zamanında FGF21 serum örneklerinin toplu halde analizleri, Ankara Düzen Laboratuvarında yapıldı.

Açlık ve postprandial glukoz, ürik asit, lipid profili, enzimatik kolorimetrik assay metoduyla Olympus AU 2700 otoanalizator ile ölçüldü. Lipoprotein(a),  $\alpha$ 1-antitripsin, haptogloblin, apoprotein A1 ve B, nefelometrik metotla analiz edildi (Beckmann-Coulter System). Fibrinojen, Beckmann-Coulter system ile çalışıldı. Homosistein, HPLC yöntemiyle Agilent 1100 series ile ölçüldü. Serum insülin ve IGF-1 düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemiyle ALISEI sistemde ölçüldü. FGF21, ELISA yöntemiyle ölçülerek değerlendirildi (BioVendor Laboratory Medicine, Modrice, Çek Cumhuriyeti).

İnsülin direnci, HOMA-IR= açlık plazma glukoz düzeyi (mmol/L) x açlık plazma insülin düzeyi (IU/mL)/22.5 denkleminde elde edilen Homeostatis değerlendirme modeli (HOMA-IR) kullanılarak hesaplandı. Ölçülen apoA1 ve apoB ile apoB/apoA1 oranı, total kolesterol (total) ve HDL-kolesterol (HDL-C) ile total/HDL-C oranı hesaplandı.

## BULGULAR

Çalışmamızda obez ve sağlıklı kontrollerden oluşan 57 olgunun verileri değerlendirildi. Otuz sekiz obez ve 19 sağlıklı BKİ < 25 kg/m<sup>2</sup> kontrol grubun özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol gru-

**TABLO 1:** Obez ve sağlıklı kontrol olguların bazal demografik ve biyokimyasal verileri.

	Obez (n= 38)	Kontrol (n= 19)	p
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	36.69 (7.76)	21.30 (3.00)	-
Yaş (yıl)	36.66 ± 8.37	33.00 ± 10.07	NS*
Kilo (kg)	92.00 (19.23)	53.00 (7.30)	< 0.001†
Açlık glukoz (mg/dL)	90.05 ± 11.06	81.21 ± 10.89	< 0.01*
Postprandial glukoz (mg/dL)	95.50 (22.00)	84.00 (7.00)	< 0.001†
Açlık insülin (µIU/mL)	15.07 (7.42)	8.49 (4.72)	< 0.001†
HOMA-IR	3.38 (1.38)	1.74 (1.12)	< 0.001†
Trigliserid (mg/dL)	120.50 (67.25)	75.00 (51.00)	< 0.01†
LDL-C (mg/dL)	113.53 ± 32.95	97.21 ± 20.78	NS
Total/HDL-C	4.04 ± 0.79	3.03 ± 0.50	< 0.001*
Apolipoprotein A-1 (mg/L)	1730.00 (450.0)	1580.00 (370.0)	NS†
Apolipoprotein B (mg/L)	1032.89 ± 298.77	800.11 ± 134.46	< 0.001*
ApoB/ApoA-1	0.59 ± 0.15	0.50 ± 0.09	< 0.05*
Ürik asit (mg/dL)	4.60 ± 1.36	3.19 ± 0.79	< 0.001*
Lipoprotein(a) (mg/L)	200.00 (220.40)	105.00 (296.20)	NS†
Fibrinojen (mg/dL)	368.80 ± 54.56	301.89 ± 45.63	< 0.001*
IGF-1 (ng/mL)	314.28 ± 127.72	434.85 ± 159.49	< 0.01*
Haptogloblin (mg/L)	1680.00 (1177.50)	830.00 (695.00)	< 0.001†
$\alpha$ 1-antitripsin (mg/dL)	178.71 ± 31.14	156.16 ± 26.20	< 0.01*
FGF21 (pg/mL)	125.00 (215.75)	52.00 (84.00)	< 0.01†

BKİ: Beden kütle indeksi; HOMA-IR: Homeostatis model assessment of insulin resistance; LDL-C: Düşük-dansiteli lipoprotein; HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein; ApoA-1: Apolipoprotein A-1; ApoB: Apolipoprotein B; IGF-1: Insulin-like growth factor 1; FGF21: Fibroblast growth factor 21 Değerler ortalama ± SD ve median (interquartile range) olarak verildi; \*Student-t testi kullanıldı; †Mann-Whitney kullanıldı.

bunun BKİ'leri, öngörülebileceği gibi, obez gruba göre anlamlı düşüktü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, benzer yaş özelliklerine sahip obez ve kontrol gruplarında, LDL-C, apoA1 ve lipoprotein(a) verilerinde istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Diğer parametrelerden; apoB/apoA1 (p< 0.05); açlık glukoz, trigliserid,  $\alpha$ 1-antitripsin ve FGF21 (p< 0.01); kilo, postprandial glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, total/HDL-C, apoB, ürik asit, fibrinojen ve haptogloblin (p< 0.001) kontrol grubunda istatistiksel anlamlı düşüktü. IGF-1 ise kontrol grubunda anlamlı yüksekti (p< 0.01) (Tablo 1).

Çalışma grubunun BKİ'lerine göre yapılan gruplandırma ve istatistiksel analizinde, grupların yaş özellikleri benzerdi; açlık glukoz, apoB/apoA1,  $\alpha$ 1 antitripsin ve FGF21 (p< 0.05); postprandial glukoz, trigliserid ve apoB (p< 0.01); kilo, açlık insülin,

HOMA-IR, total/HDL-C, ürik asit, fibrinojen ve haptogloblin ( $p < 0.001$ ) BKİ  $< 25 \text{ kg/m}^2$  olan kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı düşüktü. IGF-1 düzeyi de kontrol grubu olgularında anlamlı yüksekti ( $p < 0.01$ ). Gruplar arasında LDL-C, apoA1 ve lipoprotein(a) verilerinde istatistiksel anlamlılık bulunmadı. (Tablo 2).

Tüm olgularda FGF21 ile bakılan parametreler arasındaki korelasyon analizi verilerine göre; FGF21'in kilo ( $r = 0.284$ ,  $p = 0.033$ ), LDL-C ( $r = 0.275$ ,  $p = 0.038$ ), trigliserid ( $r = 0.295$ ,  $p = 0.026$ ), total/HDL-C ( $r = 0.431$ ,  $p = 0.001$ ), HOMA-IR ( $r = 0.275$ ,  $p = 0.038$ ), apoB ( $r = 0.379$ ,  $p = 0.004$ ), apoB/apoA1 ( $r = 0.347$ ,  $p = 0.008$ ),  $\alpha 1$ -antitripsin ( $r = 0.322$ ,  $p = 0.015$ ) ile pozitif; IGF-1 ( $r = 0.292$ ,  $p = 0.027$ ) ile negatif korelasyonu bulundu (Tablo 3). Şekil 1'de logaritmik FGF21 ve HOMA-IR korelasyonu görülmektedir.

BKİ grupları arasında HOMA-IR düzeyleri yönünden anlamlı fark olup kontrol grubuna göre sırasıyla; BKİ 30-40 ve  $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  grubunda HOMA-IR düzeyinin 2.7'nin üzerinde olma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). Ayrıca, BKİ 30-40 grubu ile BKİ  $\geq 40$  grupları arasında FGF21 düzeyinde anlamlı fark görülmemiştir (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Aterosklerotik vasküler hastalıkların patogenezi multifaktöriyeldir. Yapılmış birçok popülasyon ve klinik çalışmada risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Yaş, erkek cinsiyet, aile hikâyesi, sigara, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi klasik risk faktörleri olarak kabul görmektedir. Obezite ve insülin direnci, beraberinde getirdiği metabolik problemler nedeni ile

**TABLO 2:** Olguların BKİ'lerine göre gruplandırılması ve gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirme sonuçları.

	BMI 30-40 $\text{kg/m}^2$ (n= 27)	BKİ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (n= 11)	Kontrol (BKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) (n= 19)	p
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	34.30 (4.70)	42.60 (2.35)	21.30 (3.00)	-
Yaş (yıl)	35.78 $\pm$ 8.03	38.82 $\pm$ 9.17	33.00 $\pm$ 10.07	NS*
Kilo (kg)	87.50 (14.00) <sup>ab</sup>	108.40 (21.10) <sup>ac</sup>	53.00 (7.30) <sup>bc</sup>	$< 0.001^\dagger$
Açlık glukoz (mg/dL)	89.63 $\pm$ 9.99 <sup>b</sup>	91.09 $\pm$ 13.82	81.21 $\pm$ 10.89 <sup>b</sup>	$< 0.05^*$
Postprandial glukoz (mg/dL)	96.0 (17.0) <sup>b</sup>	95.0 (29.0) <sup>c</sup>	84.0 (7.0) <sup>bc</sup>	$< 0.01^\dagger$
Açlık insülin ( $\mu\text{IU/mL}$ )	14.57 (5.10) <sup>ab</sup>	19.10 (10.5) <sup>ac</sup>	8.49 (4.72) <sup>bc</sup>	$< 0.001^\dagger$
HOMA-IR	3.22 (1.11) <sup>ab</sup>	4.29 (2.47) <sup>ac</sup>	1.74 (1.12) <sup>bc</sup>	$< 0.001^\dagger$
Trigliserid (mg/dL)	108.0 (55.0) <sup>b</sup>	141.0 (178.0) <sup>c</sup>	75.0 (51.0) <sup>bc</sup>	$< 0.01^\dagger$
LDL-C (mg/dL)	112.15 $\pm$ 31.82	116.91 $\pm$ 36.97	97.21 $\pm$ 20.78	NS <sup>†</sup>
Total/HDL-C	3.94 $\pm$ 0.79 <sup>b</sup>	4.28 $\pm$ 0.77 <sup>c</sup>	3.03 $\pm$ 0.50 <sup>bc</sup>	$< 0.001^*$
Apolipoprotein A-1 (mg/L)	1730.00 (380.0)	1730.00 (430.0)	1580.00 (370.0)	NS <sup>†</sup>
Apolipoprotein B (mg/L)	967.0 (430.0) <sup>ab</sup>	1190.0 (460.0) <sup>ac</sup>	817.00 (155.0) <sup>bc</sup>	$< 0.01^\dagger$
ApoB/ApoA-1	0.57 $\pm$ 0.14	0.63 $\pm$ 1.17 <sup>c</sup>	0.50 $\pm$ 0.09 <sup>c</sup>	$< 0.05^*$
Ürik asit (mg/dL)	4.6 (1.7) <sup>b</sup>	5.5 (2.4) <sup>c</sup>	3.2 (1.1) <sup>bc</sup>	$< 0.001^\dagger$
Lipoprotein(a) (mg/L)	199.0 (261.5)	207.0 (192.0)	105.00 (296.20)	NS <sup>†</sup>
Fibrinojen (mg/dL)	366.74 $\pm$ 50.64 <sup>b</sup>	373.85 $\pm$ 65.63 <sup>c</sup>	301.89 $\pm$ 45.63 <sup>bc</sup>	$< 0.001^*$
IGF-1 (ng/mL)	345.45 $\pm$ 131.44	237.79 $\pm$ 79.85 <sup>c</sup>	434.85 $\pm$ 159.49 <sup>c</sup>	$< 0.01^*$
Haptogloblin (mg/L)	1650.0 (940.0) <sup>b</sup>	1720.0 (1250.0) <sup>c</sup>	830.0 (695.0) <sup>bc</sup>	$< 0.001^\dagger$
$\alpha 1$ -antitripsin (mg/dL)	180.52 $\pm$ 24.75 <sup>a</sup>	174.27 $\pm$ 44.32	156.16 $\pm$ 26.20 <sup>a</sup>	$< 0.05^*$
FGF21 (pg/mL)	126.0 (229.0) <sup>b</sup>	118.0 (169.0) <sup>c</sup>	52.0 (84.0) <sup>bc</sup>	$< 0.05^\dagger$

BKİ: Beden kütle indeksi; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein;

ApoA-1: Apolipoprotein A-1; ApoB: Apolipoprotein B; IGF-1: Insulin-like growth factor 1; FGF21: Fibroblast growth factor 21

Değerler ortalama  $\pm$  SD ve median (interquartile range); \* One-way ANOVA kullanıldı; <sup>†</sup> Kruskal-Wallis kullanıldı; <sup>a</sup>BMI 30-40 ve BKİ  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  grupları arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ); <sup>b</sup>BKİ 30-40  $\text{kg/m}^2$  ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ); <sup>c</sup>BKİ  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ).

**TABLO 3:** Demografik ve biyokimyasal parametrelerin FGF21 düzeyleri ile korelasyon analiz verileri.

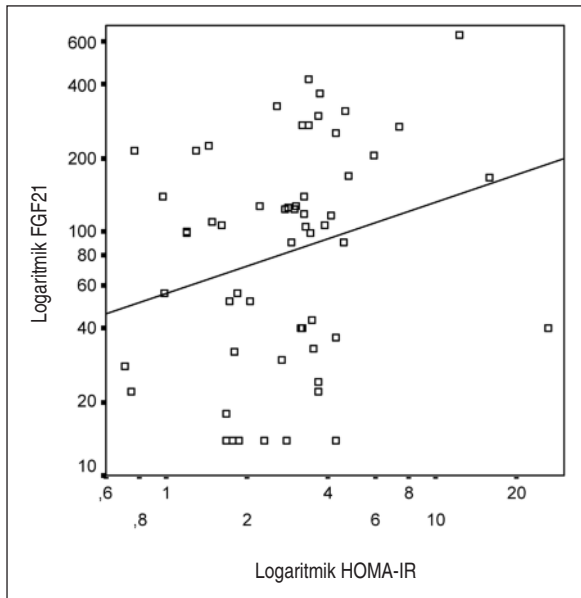
	Korelasyon katsayısı	p
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.255	0.056
Yaş (yıl)	0.171	0.204
Kilo (kg)	0.284	0.033*
Açlık glukoz (mg/dL)	0.117	0.388
Postprandial glukoz (mg/dL)	0.060	0.657
Açlık insülin (µIU/mL)	0.246	0.065
HOMA-IR	0.275	0.038*
Trigliserid (mg/dL)	0.295	0.026*
LDL-C (mg/dL)	0.275	0.038*
Total/HDL-C	0.431	0.001**
Apolipoprotein A-1 (mg/L)	0.177	0.189
Apolipoprotein B (mg/L)	0.379	0.004**
ApoB/ApoA-1	0.347	0.008**
Ürik asit (mg/dL)	0.087	0.519
Lipoprotein(a) (mg/L)	-0.050	0.711
Fibrinojen (mg/dL)	-0.047	0.729
IGF-1 (ng/mL)	-0.292	0.027*
Haptoglobin (mg/L)	0.183	0.174
α-1-antitripsin (mg/dL)	0.322	0.015*

BKİ: Beden kütle indeksi; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein; ApoA-1: Apolipoprotein A-1; ApoB: Apolipoprotein B; IGF-1: Insulin-like growth factor 1; FGF21: Fibroblast growth factor 21.

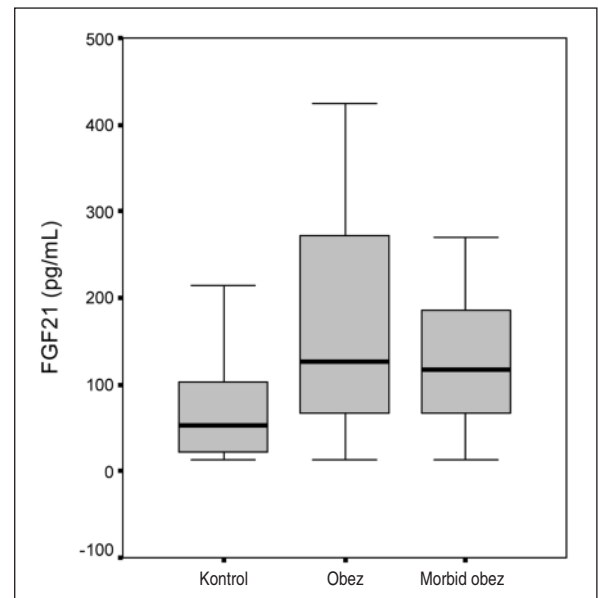
İstatistiksel anlamlılık \* p<0.05, \*\* p<0.01.

kardiyovasküler hastalıklar için kuşku götürmez bir risk faktörüdür. Bunların dışında, risk değerlendirmesinin yapılabilmesi, patogenezin daha iyi anlaşılabilirliği ve aterosklerozun tedavisine katkısı olabileceği düşünülen birçok yeni moleküler faktör üzerine çalışmalar aralıksız devam etmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerden lipid profili, lipoprotein(a), apoA1 ve apoB'nin yapılmış çalışmalarla, kardiyovasküler olayların gelişiminde ve önlenmesinde köşe taşı faktörler olduğu defalarca gösterilmiştir. Lipid fraksiyonlarının kardiyovasküler risk üzerine etkilerinin tek tek değerlendirilmelerinin dışında, lipid fraksiyonları arasındaki bazı oranların kullanılabilirliği de araştırılmış ve bazı öneriler geliştirilmiştir. Bu konuda Genest ve ark. ile Walldius ve ark. yayınlarında, total/HDL-C ve ApoB/ApoA1 oranlarının ayrı birer parametre olarak düşünülmesi gerektiği ve bu oranların aterojenik riski belirlemede daha anlamlı prediktif değere sahip olduklarını bildirmişlerdir.<sup>9,10</sup> Benzer şekilde, yüksek lipoprotein(a) değerlerinin de kardiyovasküler riski arttırdığını yapılan analizler göstermektedir.<sup>11</sup> Yüksek ürik asit ve fibrinojenin, kardiyovasküler olay-



**ŞEKİL 1:** Tüm grubun logaritmik FGF21 ve logaritmik HOMA-IR verilerinin korelasyon ilişkisi.



**ŞEKİL 2:** Obez, morbid obez ve kontrol grubu kadınlarda FGF21 düzeylerinin gösterilmesi.



lar ve buna bağlı ko-morbiditeler ile mortaliteden sorumlu bağımsız risk faktörlerinden oldukları uzun yıllardan beri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.<sup>12,13</sup> Literatürü incelediğimizde düşük IGF-1, yüksek haptoglobin ve  $\alpha$ 1-antitripsin düzeylerinin, diğer parametreler kadar popülasyon-tabanlı çalışma verileri olmamakla birlikte, kardiyovasküler riskleri belirleyen faktörlerden olabileceği üzerine veriler çoğunluktadır.<sup>14-16</sup>

Obez ve sağlıklı kontrol olguların incelendiği çalışmamızın verilerine göre; BKİ < 25 kg/m<sup>2</sup> olan kontrol grubunda trigliserid, total/HDL-C ve apoB/apoA1, obez gruba göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Lipoprotein(a), apoA1 ve LDL-C, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemekte idi, fakat BKİ < 25 kg/m<sup>2</sup> kontrol grubunda diğer obez gruba göre daha düşük olduğu görüldü. Hem ürik asit hem de fibrinojen düzeylerinin obezite derecesi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı artış göstermesi de literatür bilgilerimizle uyumludur. Obez ve morbid obez gruplarında IGF-1 düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı düşüklüğü, haptoglobin ve  $\alpha$ 1-antitripsinin anlamlı yüksekliği, bu faktörlerin kardiyovasküler risk faktörleri olabileceği yönündeki bilgilere katkı sağlamaktadır. Benzer yaş grubu özelliğindeki obez ve BKİ < 25 kg/m<sup>2</sup> kontrol olgularında LDL-C, lipoprotein(a) ve apoA1 dışında diğer parametrelerde gösterilmiş bu istatistiksel anlamlılıkların, literatür bilgileriyle uyumluluğu desteklemesi açısından, obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymada yeterli olduğu kanaatindeyiz.<sup>15,16</sup>

FGF21, son yıllarda üzerinde çalışılan, obezite ve metabolik komplikasyonların patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen yeni bir moleküldür. FGF21'in glukoz-lipid homeostazisi üzerine olumlu etkileri üzerine ilk çalışmalar Kharitononkov ve ark. tarafından raporlanmıştır. Bu araştırmacılar deneysel çalışmalarında FGF21'in, hem 3T3-L1 hem de insan preadipositlerinde GLUT-1 ekspresyonunu arttırarak insülin-bağımlı glukoz alımını arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca, aynı çalışmada, FGF21'in murin modellere 6 haftalık düzenli verilimi sonrasında kan şekeri ve trigliserid düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir.<sup>17</sup> Bir diğer deneysel

çalışmada da; 3T3-L1 adipositlerin FGF21 ve PPAR- $\gamma$  agonistleri ile kombine terapisinde, GLUT1 ekspresyonunu arttırdığı ve glukoz transportunun uyarıldığı gösterilmiştir.<sup>18</sup> FGF21'in diyabetik ve sağlıklı hayvan çalışma verilerine göre de, mitojenite, hipoglisemi veya kilo alımı üzerine etkisinin olmadığı vurgulanmıştır.<sup>17</sup> FGF21'in bu potansiyel etkilerini, hücrese GLUT1 ekspresyonunu düzenleyerek ve pankreatik  $\alpha$ -hücrelerden glukagon salınımını inhibe ederek gösterdiği ileri sürülmektedir.<sup>19</sup>

FGF21, karaciğer ve adipoz doku hücreleri dışında, insan, rat ve fare pankreatik islet hücrelerinde de izole edilmiştir. Diyabetik rodentlerden izole edilen islet hücrelerinde, FGF21, glukoz-uyarımlı insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmesine rağmen sağlıklı ratlardan izole edilen pankreas islet hücrelerinde artış gözlenmemiştir. Fakat, her iki grupta da insülin mRNA'sı ve içeriğinin arttığı bulunmuştur. FGF21'in insülin biyosentezini arttırma ve öncü  $\beta$ -cell survival yeteneği sayesinde, glukoz düzeylerini düşürebildiği ve islet hücrelerinin sayısını arttırdığı vurgulanmaktadır.<sup>19</sup>

Ek olarak, FGF21'in, açlık ve beslenme durumlarında da önemli rolü olan bir adipokin olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, açlık halinde FGF21'in güçlü bir şekilde uyarılarak arttığı ve beslenme ile hızla süprese olduğu bildirilmiştir. FGF21'in adipositlerde lipolizi uyardığı ve karaciğerde yağ asitleri ve ketonların salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Elde edilen verilerin çoğunluğu, FGF21 ekspresyonunun PPAR $\alpha$  yolağı üzerinden olduğu ileri sürülmektedir.<sup>20-22</sup> Bir çalışmada, dislipidemik maymunlarda, FGF21 verilmesinin, LDL-C'yi düşürerek, HDL-C'yi arttırarak ve insülin sensitivitesini düzelterek fibratlara benzer metabolik etkiler de gösterdiği raporlanmıştır.<sup>23,24</sup>

Bu haliyle, yapılan deneysel hayvan çalışmaları, FGF21'in hiperlipidemi, obezite ve Tip 2 diyabet için önemli bir terapötik ajan olabileceği yönünde kuvvetli varsayımlar ileri sürmektedir. Ama bu öngörülerin insan çalışmaları ile de desteklenmesi gerekir. Halen insan çalışmaları konuyu açıklamakta, netleştirmekte yetersizdir.

Bizim de çalışmamızda temel amacımız, obez ve normal kilolu sağlıklı kişilerde FGF21 düzeylerinin karşılaştırılması, ayrıca FGF21'in kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen parametrelerle ilişkisini ortaya koymaktır. Verilerimize göre; FGF21 düzeyleri, normal kilolu kontrol olgularında obez gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur. Kontrol, obez ve morbid obez gruplandırmasına göre yapılan analizde, obez ve morbid obez grupları arasında FGF21 açısından farklılık bulunmamıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılığın gösterilememesinin nedenini, morbid obez olgularının yeterli sayıda olmamasına bağlamaktayız. İlk insan çalışmalarından, Zhang ve ark.nın metabolik sendrom tespit edilen olgularda FGF21 düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, overweight ve obez bireylerde zayıf olanlara göre FGF21'in anlamlı yüksekliği ve adiposite, açlık insülin ve trigliserid ile pozitif, HDL-C ile negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup> Benzer şekilde; obez, diyabet ve sağlıklı kontrol bireylerin değerlendirildiği diğer bir çalışmada da, obezlerde FGF21 anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada obezlerde visseral yağdaki FGF21 mRNA ekspresyonunun sağlıklılarına göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiş, fakat bu tür ilişki subkutan yağ dokusunda bulunmamıştır.<sup>26</sup> Zhang ve ark.nın çalışma sonuçlarının yorumunda, öncelikle FGF21'in karaciğerden eksprese edildiği düşünülen hepatik bir hormon olması dışında, obezlerde yüksek FGF21'in baskın kaynağının adipoz doku olabileceğine dikkat çekmeleri önemli bir noktadır.<sup>25</sup> Bizim verilerimizde de bulunan, obez bireylerdeki yüksek FGF21'in varlığı, bu görüşü destekler niteliktedir. Ama, bu konudaki kesin açıklayıcı bilgiler ileri çalışmalarla elde edilecektir.

Çalışmamızın önemli tespitlerinden biri de, FGF21 ile kilo ve HOMA-IR ile pozitif korelasyonun varlığıdır. Obezitenin insülin direnci ve diyabet gelişimi için risk oluşturan bir faktör olduğu düşünülürse; bu tespitle, obezite ilişkili diyabet gelişimi patogenezinde FGF21'in katkısı olabileceği yönündeki öngörülerini desteklediğini düşünmekteyiz.

Yeni tespit Tip 2 diyabeti olan ve kontrol olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabetik

olgularda FGF21 düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu, açlık glukoz ile negatif korelasyon gösterdiği, dolayısıyla insülin direnci ve Tip 2 diyabet patogenezinde rolü olabileceği ifade edilmiştir.<sup>27</sup> FGF21'in diyabet patogenezindeki rolünü destekleyen başka çalışmalar da vardır.<sup>28-30</sup> Fakat Li ve ark. çalışmalarında bunun aksini, FGF21'in insülin sekresyonu ve duyarlılığı üzerine etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir.<sup>31</sup> Hayvanlarla yapılmış çalışma verileri, FGF21'in obezite ve diyabet üzerine güçlü metabolik etkilerini insülin sensitivitesini düzelterek, glukoz düzeylerini düşürerek terapötik bir faktör olarak olumlu katkı sağlayacağı ileri sürülmektedir. Buna göre, obez ve diyabetik olgularda FGF21'in yüksekliği paradoksal bir durum gibi görülmektedir. Bu noktada da, FGF21-obezite-diyabet ilişkisi üzerine yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kesindir.

Çalışmamızda FGF21 ile kardiyovasküler risk faktörleri olarak öngörülen parametrelerin korelasyonlarına baktığımızda, LDL-C, trigliserid, total/HDL-C, apoB, apoB/apoA1 korelasyonun varlığı görülmektedir. FGF21 ile kardiyovasküler risk açısından çok önemli yeri olan lipid parametreleri arasındaki bu korelasyon dikkat çekici bir bulgudur. İnsan çalışma örneklerinde, FGF21 ile trigliserid, total kolesterol arasında pozitif, HDL-C ile negatif korelasyon olduğu raporlanmıştır. Sonuç olarak, FGF21'in kardiyometabolik risk oluşturan yeni bir faktör olduğu ileri sürülmektedir.<sup>25,32</sup> Bizim sonucumuzun da bu öngörüye desteklediğini düşünmekteyiz. Ek olarak, FGF21'in  $\alpha 1$ -antitripsin ile pozitif; IGF-1 ile negatif korelasyonun varlığı, olası kardiyovasküler risklerle ilişkisini kuvvetlendirebilecek diğer bulgumuzdur.

Obezite ve beraberinde gelen metabolik komplikasyonların patogenezinde rolü olan faktörleri aydınlatmak ve bilinen risk faktörleri ile ilişkisini belirlemek, yeni tedavi yollarını geliştirmede önemli bir basamaktır. Literatürde, FGF21 ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan veriler yetersizdir. Çalışmamızda, FGF21'in obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkisini literatür bilgileri ile karşılaştırmanın yanı sıra, bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile de

ilişkinin ortaya koymamızın, bu molekülün metabolik regülasyondaki yerini biraz daha belirleyebildiğini umuyoruz. Ayrıca, öncelikle karaciğerden eksprese bir hepatik hormon olduğu düşünülen FGF21'in, diğer çalışmalara paralel biçimde, bizim çalışmamızda da obez bireylerde anlamlı yüksekliğinin gösterilmesine dayanarak, bu molekülün adipositlerden salınan bir adipokin olarak yorumlanabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda birkaç kısıtlayıcı durum vardır. Birincisi, çalışma grubumuzun sayısı daha fazla olabilirdi, bu istatistiksel anlamlılıkların ve korelasyonların daha güçlü ortaya çıkmasını sağlayabilirdi. İkincisi, insülin direnci altın standart olarak bilinen öglisemik-hiperinsülinemik klemp testi ile değerlendirilebilirdi. Üçüncüsü, FGF21 ölçümleri alınan serum örneklerinin biriktirilmesi ve retrospektif olarak çalışılmasıdır.

## KAYNAKLAR

- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295(13): 1549-55.
- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Vanitallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999; 282(16):1530-8.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28(12):2901-7.
- Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16(2):159-78.
- Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001;2(3):REVIEWS3005
- Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the FGF and FGFR gene families. *Trends Genet* 2004;20 (11):563-9.
- Dostálová I, Haluzíková D, Haluzík M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus *Physiol Res* 2009;58(1):1-7.
- Rydén M. Fibroblast growth factor: an overview from a clinical perspective. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(13):2067-73.
- Genets J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R; the Working Group on Hypercholesterolemia and other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ* 2003;169(9):921-4.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The ApoB-ApoA-1 ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(12):1355-63.
- Tselmin S, Julius U, Müller G, Fischer S, Bornstein SR. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein (a) - retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atheroscler* 2009;10(5):79-84.
- Nguyen XM, Lane J, Smith BR, Nguyen NT. Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg* 2009;13(7):1205-12.
- Okura T, Higaki J, Kurata M, Irita J, Miyoshi K, Yamazaki T, et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J* 2009;73(5):885-91.
- Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;106(8): 939-44.
- Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007;22(5):511-27.
- Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Jansson S, Lind P, Janzon L, et al. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(8):1498-502.
- Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115(6):1627-35.
- Moyers JS, Shiyanova TL, Mehrbod F, Dunbar JD, Noblitt TW, Otto KA, et al. Molecular determinants of FGF-21 activity-synergy and cross-talk with PPARgamma signaling. *J Cell Physiol* 2007;210(1):1-6.
- Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Köster A, Sandusky GE, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 2006;55(9): 2470-8.
- Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARα and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007;5(6): 426-37.
- Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARα-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007;5(6):415-25.
- Lundåsen T, Hunt MC, Nilsson LM, Sanyal S, Angelin B, Alexson SE, et al. PPARα is a key regulator of hepatic FGF21. *Biochim Biophys Res Commun* 2007;360(2):437-40.
- Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor 21. *Endocrinology* 2007;148(2):774-81.
- Winegar DA, Brown PJ, Wilkison WO, Lewis MC, Ott RJ, Tong WQ, et al. Effects of fenofibrate on lipid parameters in obese rhesus monkeys. *J Lipid Res* 2001;42(10): 1543-51.
- Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008;57(5):1246-53.
- Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol* 2009;71(3):369-75.



27. Chen WW, Li L, Yang GY, Li K, Qi XY, Zhu W, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with Type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(1):65-8.
28. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care* 2009;32(8): 1542-6.
29. Mai K, Andres J, Biedasek K, Weicht J, Bobbert T, Sabath M, et al. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes* 2009;58(7):1532-8.
30. Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Duma D, Sol-ski J, Nowakowski A. Evaluation of concentrations of FGF-21 - a new adipocytokine in type 2 diabetes. *Endokrynol Pol* 2010;61(1): 50-4.
31. Li H, Bao Y, Xu A, Pan X, Lu J, Wu H, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and gamma-glutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):2151-6.
32. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA, Cuevas-Ramos G, Cuevas-Sosa AA, Gomez-Perez FJ. The role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) on energy balance, glucose and lipid metabolism. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(4):216-20.