



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**DİYABETİK VE OBEZ HASTALARDA SERUM FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ-21 (FGF-21) DÜZEYLERİNİN KEMİK YAPIM VE
YIKIM BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. ERHAN ÜNER

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**DİYABETİK VE OBEZ HASTALARDA SERUM FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ-21 (FGF-21) DÜZEYLERİNİN KEMİK YAPIM VE
YIKIM BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. ERHAN ÜNER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ÖNDER ŞİRİKÇİ

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca ilgi ve alakasını eksik etmeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Önder ŞİRİKÇİ'ye, samimiyetini ve güler yüzlülüğünü bizden hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Goncagül HAKLAR'a;

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nesrin Kartal Özer başta olmak üzere; öğretim üyelerimiz Prof. Dr. A. Süha Yalçın, Prof. Dr. Betül Karademir ve Doç. Dr. Saime Batırel'e;

Tez çalışmamın başından sonuna kadar kıymetli katkılarından dolayı Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ'a;

En yoğun anlarında bile bize vakitlerini ayırıp yardımımıza koşan Uzm. Dr. Tülay ÇEVİK ve Uzm. Dr. Rana TURKAL'a;

Pratik çözümleri ve analitik zekâsıyla her daim beni şaşırtan Uzm. Dr. Ali YAMAN'a;

Birlikte mesai harcadığımız mezun olan ve olacak olan tüm asistan arkadaşlarıma ve laboratuvarımızın her bir çalışanına;

Varlıklarıyla hayatıma anlam katan biricik eşim Dr. Esra BOZDEMİR ÜNER'e, biricik oğlum Muhammed Tarık'a ve çok yakında aramıza katılmasını beklediğimiz biricik kızım Feyza'ya kucak dolusu sevgiler sonsuz teşekkürler...

Dr. Erhan ÜNER

ÖZET

Fazla kilolu olmak osteoporoz ve kırılma riskine karşı koruyucu bir faktördür. Bununla birlikte, obezite gibi fazla kilonun aşırı yağ ile ilişkili olduğu durumlarda bu ilişki net biçimde gözlenememekte ve bu durum azalmış kemik kütlesi ile ilişkilendirilebilmektedir. Obezite, mekanik, hormonal ve inflamatuvar faktörler yoluyla kemik metabolizmasına etki eder. Tip 2 DM’de kemik mineral yoğunluğu etkilenmemiş veya yüksek olmasına rağmen bu hastalık artmış kırık riski ile ilişkilidir. Bu durumun sebepleri olarak hastalığın süresi, yetersiz glisemik kontrol, osteopeni, bozulmuş kemik kalitesi ve ilaç yan etkileri sayılabilir. Fibroblast büyüme faktörü ailesinin atipik bir üyesi olan FGF21, glukoz homestazı ve lipid metabolizması üzerinde yararlı etkilere sahip bir metabolik düzenleyicidir. Hayvan deneylerinde FGF21’in obezite ve diyabetin potansiyel tedavisi açısından umut vadeden sonuçlara ulaşılmışsa da yan etki olarak kemik erimesi yaptığının gösterilmesi bu başarıya gölge düşürmüştür. Bu çalışmada obez, prediyabetik obez ve diyabetik obez tanılı bireylerde FGF21 düzeylerinin kemik yapım ve yıkım belirteçleri ile ilişkisini kesitsel bir çalışmayla araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 96 hasta (71 kadın 25 erkek) ve 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Kontrol, obez, obez+prediyabet ve obez+diyabet olmak üzere dört grup oluşturuldu. Serum FGF21 düzeyleri ELISA, kemik yapım ve yıkım belirteçlerinden osteokalsin, total P1NP, kemik ALP, CTX düzeyleri elektrokemilüminesans yöntem ile ölçüldü. FGF21 düzeyleri kontrol grubunda 113 (33-280) pg/mL, obez grubunda 282 (179-369) pg/mL, obez+prediyabet grubunda 250 (184-504) pg/mL, obez+diyabet grubunda 438 (302-610) pg/mL düzeylerinde ölçüldü. Sonuç olarak; FGF21 düzeyleri kontrol grubu, obez, prediyabetik obez ve diyabetik obez gruplarında sıralı ve anlamlı bir yükseklik göstermiştir. Obez ve diyabetik hastalarda kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin ve P1NP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. Çalışmamızda FGF21 düzeyleri ile kemik yapım yıkım belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Daha geniş hasta gruplarında kohort araştırmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

High weight is a protective factor against the risk of osteoporosis and fracture. However, in cases where excess weight is associated with excess fat, such as obesity, this relationship cannot be clearly observed and may be associated with decreased bone mass. Obesity interfere bone metabolism through mechanical, hormonal and inflammatory factors. Although bone mineral density is unaffected or high in Type 2 DM, this disease is associated with an increased risk of fracture. The causes of this condition include disease duration, inadequate glycemic control, osteopenia, impaired bone quality, and drug side effects. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is an atypical member of FGF subfamily. It is a metabolic regulator with beneficial effects on glucose homeostasis and lipid metabolism. Although FGF21 in animal experiments has shown promising results in the potential treatment of obesity and diabetes, it has been compromised by the demonstration of bone resorption as a side effect. In this study, we aimed to investigate the relationship of FGF21 levels with bone turnover markers in control, obese, prediabetic obese and diabetic obese patients in a cross-sectional study. Ninety six patients (71 females, 25 males) and 31 healthy volunteers were included in the study. Four groups were formed as control, obese, obese + prediabetes and obese + diabetes. Serum FGF21 levels were measured by ELISA; osteocalcin, total P1NP, bone ALP and CTX levels were determined by electrochemiluminescence method. FGF21 levels were 113 (33-280) pg/mL in the control group, 282 (179-369) pg/mL in the obese group, 250 (184-504) pg/mL in the obese + prediabetes group, 438 (302-610) in the obese + diabetes group. Consequently, FGF21 levels elevated significantly in order starting from the control group to the obese and diabetes groups. Osteocalcin and P1NP levels were found to be significantly lower in obese and diabetic patients compared to control group. In our study, no significant relationship was found between FGF21 levels and bone turnover markers. In larger patient groups, cohort studies are needed.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Diabetes Mellitus	3
2. 1. 1. Tanım ve Tarihçe	3
2. 1. 2. Epidemiyoloji	3
2. 1. 3. Sınıflandırma	4
2. 1. 4. DM Semptomları	5
2. 1. 5. DM Tanısı	5
2. 1. 6. Tip 2 DM	6
2. 1. 7. Diyabet ve Kemik Metabolizması	9
2. 2 Obezite	12
2. 2. 1. Obezitenin Tanımı ve Epidemiyolojik Veriler	12
2. 2. 2. Obezitenin Tanısı ve Sınıflandırılması	13
2. 2. 3. Obezitenin Etiyolojisi	13
2. 2. 4. Obezitenin Komplikasyonları	15
2. 3. Fibroblast Büyüme Faktörü-21 (FGF-21)	17
2. 4. Kemik Yapısı ve Metabolizması	19
2. 4. 1. Kemik Döngüsü ve Erimesi	20

2. 4. 2. Kemik Yapım Yıkım Belirteçleri	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3. 1. Gereç.....	26
3. 1. 1.Etik kurul Onayı ve Proje Desteği	26
3. 1. 2. Çalışma Şekli ve Olgu Seçimi	26
3. 1. 3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	30
3. 1. 4. Antropometrik Ölçümler	30
3. 1. 5. Kullanılan Cihazlar	30
3. 2. Yöntem.....	31
3. 2. 1. Biyokimyasal Analizler	31
3. 2. 2. İstatiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	46
6. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGE: İleri glikasyon son ürünü (advanced glycation end product)

ALP: Alkalen fosfataz

aP2: Adiposit protein 2

Ca: Kalsiyum

CTX: Tip 1 kollajen karboksi telopeptit

CV: Varyasyon katsayısı (coefficient of variation)

DEXA: Dual enerji x-ray absorptiyometrisi

DM: Diabetes mellitus

DPD: Deoksipiridolin

ECLIA: Elektrokemilüminesan immunoassay

EDTA: Etilendiamintetraasetikası

ELISA: Enzim işaretli immünosorbent yöntem (enzyme linked immunosorbent assay)

FGF-21: Fibroblast büyüme faktörü 21 (fibroblast growth factor-21)

GLP1: Glukagon benzeri peptit 1 (glucagon like peptid-1)

HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c}

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein)

HPLC: Yüksek performanslı likit kromatografi (high performance liquid chromatography)

IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

KAH: Koroner arter hastalığı

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)

MCSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör (macrophage colony stimulating factor)

MMPs: Matriks metalloproteinazlar

MODY: Yetişkin başlangıçlı diyabet (maturity onset diabetes of the young)

NTx: Tip 1 kollajen amino telopeptit

OC: Osteokalsin

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

P: Fosfor

P1CP: Tip 1 kollajen karboksi propeptit

P1NP: Tip 1 kollajen amino propeptit

PDM: Prediabetes mellitus

PPAR α : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör α

PPAR γ : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör γ

PTH: Parathormon

PYD: Piridinolin

RANKL: Nükleer faktör kappa ligandının reseptör aktivatörü (receptor activator of nuclear factor kappa ligand)

RIA: Radyoimmunoassay

RPM: Dakikada devir sayısı (revolution per minute)

Runx2: Runt ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (runt-related transcription factor 2)

SD: Standart sapma (standard deviation)

SE: Standart hata (standart error)

SGLT 2: Sodyum glukoz transporter 2

SPSS: Sosyal bilimler için istatistik paketi (statistical package for the social sciences)

TG: Trigliserit

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa (tumor necrosis factor α)

TRAP: Tartarat dirençli asit fosfataz (tartarate resistance acid phosphatase)

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	4
Tablo 2. Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri.....	6
Tablo 3. VKİ ile yetişkin bireylerin vücut ağırlığı sınıflaması	13
Tablo 4. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin toplu gösterimi	21
Tablo 5. Grupların demografik ve antropometrik özellikleri.....	37
Tablo 6. Gruplara göre metabolik testlerin değerleri	39
Tablo 7. Gruplarda kemik yapım yıkım belirteçlerinin toplu gösterimi	43
Tablo 8. Kontrol ve hasta grupları için FGF21, VKİ, bel çevresi ve yaş arasındaki korelasyon.....	43
Tablo 9. Kontrol ve hasta grupları için FGF21, HbA1c, glukoz ve insülin, HOMA-IR testleri arasındaki korelasyon	44
Tablo 10. Kontrol ve hasta gruplarında FGF21 ile kemik yapım yıkım belirteçleri arasındaki korelasyon.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tip 2 DM'nin devamlı hiperglisemi ile seyretmesine neden olan faktörler	7
Şekil 2. Hiperglisemi ve DM'nin kemik metabolizması üzerine olan etkileri.....	11
Şekil 3. Kemik dokusu hücrelerinin mezenkimal ve hematopoetik kök hücrelerle ilişkisi ..	16
Şekil 4. Açlık durumunda FGF21'in adipoz doku, karaciğer ve pankreasta metabolik etkileri.	19
Şekil 5. Kemiğin kortikal ve trabeküler bölümlerinin gösterimi	20
Şekil 6. Üçlü helikal yapıya sahip tip 1 prokollajen ve bu yapıyı çevreleyen üçlü dizilim ve helikal yapı göstermeyen telopeptit ve propeptitlerin gösterimi.....	24
Şekil 7. Propeptitler ayrıldıktan sonra tip I kollajen molekülleri çapraz bağlar ile daha stabil hale gelirler (piridinyum çapraz bağları ile N ve C telopeptit bölgeleri.....	26
Şekil 8. Sandviç ELISA prensibi	31
Şekil 9. Serum FGF 21 (pg/mL) düzeylerinin gruplara göre box-plot grafiği	40
Şekil 10. Plazma osteokalsin düzeylerinin gruplara göre dağılımının box-plot grafiği	40
Şekil 11. Serum ALP, kemik ALP, P1NP seviyelerinin çubuk grafik ile karşılaştırılması.....	41
Şekil 12. Serum CTX düzeylerinin gruplara göre dağılımının box-plot grafiği	41
Şekil 13. Kontrol ve hasta gruplarında FGF21-VKİ saçılım ve korelasyon grafiği.....	42
Şekil 14. Serum CTX düzeylerinin gruplara göre dağılımının box-plot grafiği	42
Şekil 15. Kontrol ve hasta gruplarında FGF21-VKİ saçılım ve korelasyon grafiği.....	44

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite sağlığı olumsuz etkileyen, anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Diabetes mellitus (DM) ise insülin salınımı, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Tüm diyabetlilerin %90-95'inde tip 2 DM vardır. Tip 2 DM, insülin direnci ve insülin salınımında bozulma ile karakterizedir. Tip 2 DM kişilerin yaklaşık %90'ı insülin direnci nedeniyle aşırı kilolu veya obez olduğu için obezite, diyabetin gelişiminde en önemli etken olarak görölmektedir. Her iki hastalığın da dünyada ve ölkemizde görölme sıklığı giderek artmaktadır.

Obezite, diyabet ve bu iki hastalığın neden olduğu komplikasyonlar, hastaların hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ölk ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. Bu noktada obezitenin önlenmesinin yanı sıra obez kişilerde diyabet gelişmesine ve diyabetik komplikasyonlara neden olan fizyopatolojik mekanizmaların açığa kavuşturulması da önemlidir. Hem diyabet hem de obezite farklı mekanizmalarla hastaların kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkiler gösterebilmektedir. Diyabet ve obezitede osteopeni patogenezinin katkısı olan faktörlerin bazıları; devamlı hiperglisemik durum, kalsiyum-fosfat kaybı, insülin/insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, nöropati, nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar, D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler ve adiposit farklılaşmasının artıp osteoblast işlevlerinin azalması olarak sıralanabilir. Tip 2 DM'de uzayan hayatta kalım süresi ile beraber osteopeni ve osteoporoz daha sık ve ciddi bir problem olarak hekimlerin karşısına çıkmaktadır.

Fibroblast büyüme faktörü 21 (fibroblast growth factor, FGF21) baskın olarak karaciğerde üretilen ve karaciğer, yağ dokusu ve pankreastaki karbonhidrat ve lipit metabolizmasında rolü olan, yeni bir büyüme faktörüdür. FGF21'in kandan glukoz alımını, insülin duyarlılığını, HDL kolesterolü, lipolizi artırması, trigliserit, LDL kolesterol, vücut ağırlığını azaltması, diyabet ve obezitenin istenmeyen metabolik etkilerini tersine çevirmesi gibi etkileri bu alanda çalışma yapan herkeste heyecan uyandırmış ve bu adipokinin aktif bir araştırma konusu olmasına neden olmuştur. Daha sonrasında FGF21, farmakolojik bir ajan olarak veya transgenik olarak organizmada üretiminin artırılması sağlanarak kısa ve uzun dönem olası

yan etkileri hayvan deneyleriyle araştırılmıştır. Hayvanlarda kemik erimesine neden olduğunun gösterilmesi FGF21'in umut vadeden potansiyeline gölge düşürmüştür. Literatürde insanlarda FGF21 düzeyinin, kemik yapım-yıkım belirteçleri ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları için demografik, antropometrik ve bazı metabolik testlerden elde edeceğimiz bilgilerin yardımıyla FGF-21 düzeyleri ile obez ve tip 2 DM hastalarının kemik yapım-yıkım belirteçleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik.



2-GENEL BİLGİLER

2. 1 Diabetes Mellitus

2. 1. 1 Tanım ve Tarihçe

Diyabet, insülin salınımının mutlak veya göreceli eksikliği veya insülin molekülünün yapısındaki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı ilerleyici, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). “Çok fazla idrar yapma” ile karakterize olan diyabetten, ilk olarak M.Ö. 1500 yıllarına dayanan Mısır papiruslarında rastlanmıştır (2). MS 1. yüzyılda Yunan bir doktor olan Aretaeus, bu hastalığı “diabetes” olarak adlandırdı. 17. yüzyılda Londralı bir hekim olan Dr. Thomas Willis, hastalarının idrar numunelerinden diyabetik olup olmadıklarını tespit etti. 1869 yılında Paul Langerhans "Langerhans Adalacıkları" olarak bilinen hücreleri keşfetti. 1889 yılında von Mering ve Minkowski, köpekler üzerinde deney yaparken, pankreasın alınmasının şeker hastalığına neden olduğunu keşfetti. Bununla birlikte, adacıkların salgıları için Latince “ada” anlamına gelen insülin adı 1909’da Mayer ve Schaefer tarafından ortaya atıldı. 1921’de Banting, Best ve Collip yaptıkları deneylerde insülin eksikliğin diyabete sebep olduğunu kanıtladılar (2). 1935 yılında Roger Hinsworth diabetes mellitus hastalığını tip 1 ve tip 2 olarak tasnif etti. 1950’li yıllarda, tip 2 DM tanısı olan hastalar için oral ilaçlar sülfonilüreler ve biguanidler üretildi. Diyabet 2000 yıl önce Aretaeus tarafından tarif edildiğinden bu yana tanımlama, tanı, etiyoloji ve tedavisinde sürekli değişimler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

2. 1. 2 Epidemiyoloji

Diyabet sinsi seyretmesi, hastalığı nihayete erdirecek biçimde bir tedavi şeklinin olmaması ve komplikasyonlarının ağırlılığıyla oldukça önemli bir halk sağlığı problemidir. Son yıllarda hem diyabet görülme sıklığı hem de yaygınlığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre dünyada 1980’de 108 milyon olan yetişkin diyabetik hasta sayısı 2014 yılında 422 milyon olduğu tahmin edilmektedir (3). Diyabetin küresel yaygınlığı 1980’den beri yaklaşık iki katına çıkmış ve yetişkin nüfustaki diyabet oranı %4,7’ den %8,5’e yükselmiştir (4). Son on yılda diyabet prevalansı düşük gelirli ve orta gelirli ülkelere, yüksek gelirli ülkelere göre daha hızlı yükselmektedir. Diyabet 2012’de 1,5 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur

(4). Ayrıca 2,2 milyon kişi de diyabet nedeniyle oluşan kardiyovasküler hastalıklar ve diğer hastalıklar nedeniyle ölmüştür. Bu 3,7 milyon ölümün %43'ü ise 70 yaşın altında olan kişilerde görülmüştür (4).

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması'na (TURDEP) göre 20-80 yaş aralığında diyabet sıklığı %7,2 iken 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve Tip 2 DM sıklığı %13,7 olarak bulunmuştur (5). Türkiye'de diyabet sıklığının 12 yılda %90 arttığı görülmüştür (6).

2. 1. 3. Sınıflandırma

Diabetes mellitus; tip 1, tip 2, gestasyonel diabetes mellitus ve diğer spesifik nedenlere bağlı diyabet olmak üzere başlıca dört gruptan meydana gelir. Diyabetli bireylerin büyük kısmını tip 1 ve tip 2 DM tanılı bireyler oluşturmaktadır (7).

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (7)

I. Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan β-hücre yıkımı vardır)
A. İmmün aracılıklı
B. İdiyopatik
II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel DM
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monojenik diyabet formları)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
H. Enfeksiyonlar

2. 1. 4. DM Semptomları

Diyabetin poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, ağız kuruluğu, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma gibi klasik semptomları yanı sıra daha nadir olarak bulanık görme, inatçı enfeksiyonlar (üriner, cilt, vulva), tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı gibi semptomlara da rastlanmaktadır. Tip 1 DM’de semptomlar çoğunlukla birkaç hafta içinde gelişerek hızla ilerlerken, tip 2 DM tanılı bireylerin çoğunluğunda başlangıçta semptom yoktur veya yakınmalar oldukça siliktir (8).

2. 1. 5. DM Tanısı

Diyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) analizleri ile konur. Bir test ile tanıya varmadan önce, test mutlaka tekrar edilmeli veya diğer bir testle doğrulanmalıdır (1; 8). Diyabet tanı yöntemleri aşağıda özetlenmiştir (1; 7; 8).

- Açlık plazma glukoz ölçümü: En az 8 saatlik gece boyunca açlığın ardından plazma glukoz seviyesinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. En az 2 kez ölçülen açlık plazma şekeri düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise DM tanısı konulur.
- Oral glukoz tolerans testi: Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması diyabet ve prediyabet tanısının konmasında faydalıdır. Bunun için 75 gr glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz seviyesinin 200 mg/dL veya üzerinde olması DM tanısını koydurur.
- Rastgele kan glukoz ölçümü: Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda bakılan plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üstünde olması da DM tanısı koydurur.
- HbA1c: Standardize edilmiş HbA1c ölçümü 2011 yılında DM tanı kriterleri arasına girmiştir. Buna göre HbA1c $\geq$ %6,5 (48 mmol/mol) olması DM tanısı için eşik değer kabul edilmiştir (9). Bir başka deyişle HbA1c $\geq$ %6,5 olması tanı koydurur. Bununla beraber, ölçüm standardizasyondaki problemler sebebiyle, diğer tanı kriterlerinden biri ile birlikte değerlendirilmelidir. HbA1c’nin açlık gerektirmemesi, akut hastalık ve stres durumlarında değişkenlik göstermemesi gibi avantajları olmakla beraber; daha pahalı olması, plazma glukoz analizi kadar yaygın olmaması, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi durumlardan etkilenmesi gibi zayıf yönleri mevcuttur (1; 7; 8). Normal glukoz metabolizması ile belirgin

diyabet arasındaki süreç “prediyabet” olarak isimlendirilir. Bu süreç, normal kan glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri alan olarak düşünülebilir. Prediyabet tanımlamasına giren durumlar şunlardır (7):

- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): Açlık plazma glukoz düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması,
- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): 75 gr OGTT testinde 2. saat plazma glukoz düzeyinin 140-199 mg/dl olması,
- Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c’nin %5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) olması.

Tablo 2: Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri (10)

	Prediyabet	Diyabet
HbA1c	5,7–6,4%*	≥6,5%†
APG	100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L)*	≥126 mg/dL (7,0 mmol/L)†
OGTT	140–199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L)*	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)†
RPG		≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)‡

†Aşık hiperglisemisinin olmaması durumunda tanı için aynı örnekten veya farklı iki örnekten 2 anormal sonuç gerekir. ‡Sadece hiperglisemisinin ve hiperglisemik krizin semptomlarının varlığında tanı koydurucudur. *APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, RPG: Rastgele plazma glukozu

2. 1. 6. Tip 2 Diabetes Mellitus

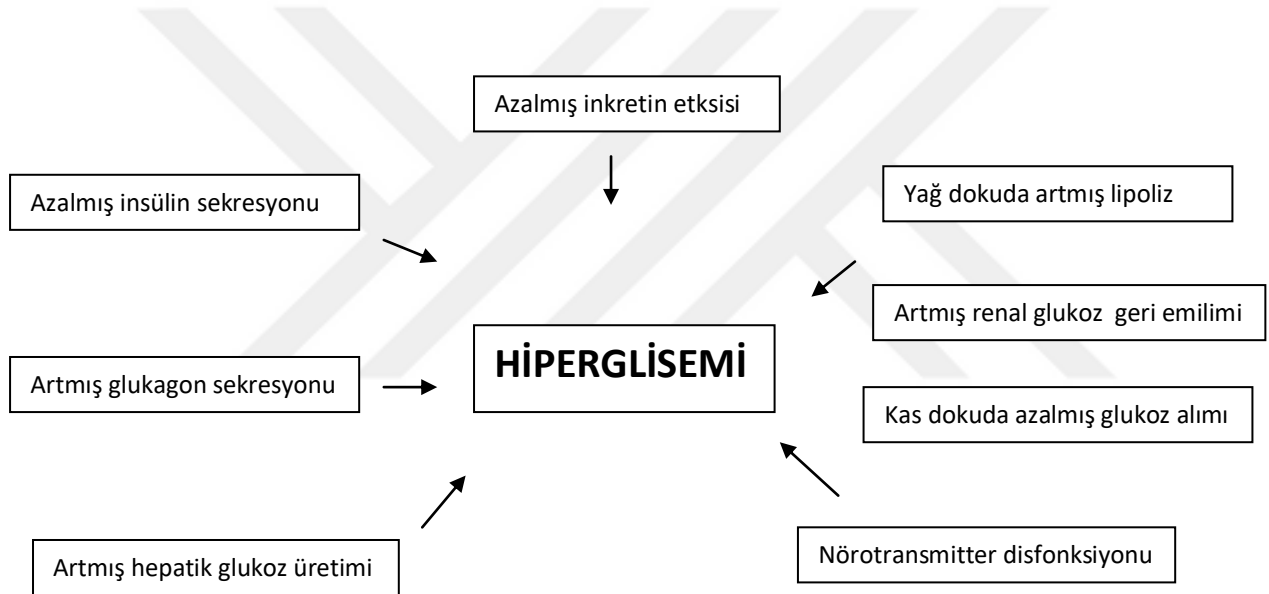
Daha önce "insüline bağımlı olmayan diyabet" veya "yetişkin başlangıçlı diyabet" olarak adlandırılan tip 2 DM, diyabetin en sık rastlanılan formudur ve tüm diyabet tipleri düşünüldüğünde %90-95'lik bir oranı oluşturur (11). Tip 2 DM çoğunlukla yetişkin yaşta gözükmesine rağmen son senelerde kötü diyet ve sedanter yaşam tarzından dolayı artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve erişkin yaşlarda da sıklığı artmaktadır. Tip 2 DM’nin sebepleri tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak obezite, artan yaş, etnik köken ve aile öyküsü ile güçlü bir ilişkisi vardır (12).

2. 1. 6. 1. Tip 2 DM’nin Fizyopatolojisi

Tip 2 DM, yaşlanma, genetik faktörlerden dolayı bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnciyle birlikte obezite, aşırı yemek yeme, sedanter yaşam ve stres gibi yaşamsal faktörlerin birleşmesi sonucu oluşur (13). Tip 2 DM gelişimine neden olan ana bozukluk, bozulmuş insülin salınımı ve yağ, kas, karaciğer gibi periferik dokulardaki insülin direncidir.

İnsülin direnci varlığında başta β hücreleri insülin üretimini arttırarak normal glukoz toleransını korumaya çalışır. Ancak hastalığın ilerlemesi ile birlikte β hücre fonksiyonunda ve kütlesinde kademeli azalma nedeniyle insülin sekresyonunda azalma meydana gelir. Bu durum kronik hiperglisemiye sebep olur. Kronik hipergliseminin gelişmesi, beta-hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu daha da kötüleştirir. Buna ek olarak, tip 2 DM patofizyolojisinde karaciğer üzerinde insülinin etkisindeki noksanlık, glukagon salınımındaki aşırılık ve gıda alımını takiben bağırsaklarda üretilen inkretin grubu metabolik hormonların azalması önemli bir yer tutar. Bu durumların tamamı hepatik glukoz üretiminin artması ile sonuçlanır (14; 15).

Aşağıdaki şekilde tip 2 DM’de görülen hipergliseminin nedenleri özetlenmiştir:



Şekil 1. Tip 2 DM’nin devamlı hiperglisemi ile seyretmesine neden olan faktörler.

2. 1. 6. 2. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

40 yaş üzerinde olup aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçı bulunan bireyler diyabet açısından risklidir (7).

- Ailede diyabet hikâyesi,
- Yüksek riskli etnik gruba dahil olmak,
- Prediyabet,
- Hipertansiyon,

- Kardiyovasküler hastalık,
- Şişmanlık veya obezite,
- Polikistik over sendromu (PCOS),
- Gestasyonel diyabet geçirmiş olmak,
- 4 kilonun üzerinde parite öyküsü,
- İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (nonalkolik steatohepatit, akantozis nigrikans),
- Organ transplantasyonu yapılmış olan kişiler,
- Şizofreni,
- Bazı atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı,
- Sedanter yaşam tarzı,
- HDL kolesterol <35 mg/dL ve trigliserit >250 mg/dL.

2. 1. 6. 3. Tip 2 DM'nin Komplikasyonları

Diyabetik komplikasyonlar birçok organı etkileyebilir ve diyabetle ilişkili mortalite ve morbiditenin de büyük çoğunluğundan sorumludur. Görme kaybı, böbrek yetmezliği ve non travmatik alt ekstremitte amputasyonunun en önemli sebebidir. Tip 2 DM ile ilgili komplikasyonlar genellikle hipergliseminin 20. yılına kadar görülmez. Çünkü tip 2 DM asemptomatik hiperglisemik uzun bir periyoda sahiptir ve birçok kişide tanı anında komplikasyon gelişmiştir (16). Tip 2 DM'nin komplikasyonları iki ana grupta toplanmaktadır (7).

1- Diyabetin Akut Komplikasyonları:

- A. Diyabetik ketoasidoz
- B. Hiperglisemik hiperozmolar koma
- C. Laktik asidoz
- D. Hipoglisemi

2- Kronik Komplikasyonlar:

A. Mikrovasküler komplikasyonlar: Retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik)

B. Makrovasküler komplikasyonlar: Aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar

C. Diğer komplikasyonlar: Cilt, diyabetik ayak, eklem, kemik, beyni ilgilendiren sorunlar (Alzheimer, demans), psikolojik sorunlar, seksüel sorunlar vs.

2. 1. 7. Diyabet ve Kemik Metabolizması

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM, osteoporoz kaynaklı kırıklar açısından riskin artmış olduğu hastalıklardır (17). Diyabetin kemik metabolizmasında neden olduğu değişiklikler sonucunda kırık riski tip 1 DM’de altı kat, tip 2 DM’de iki kat artmıştır (18). Birçok çalışma diyabetin kemik kalitesine ve kuvvetine olumsuz etkilerini göstermiş olsa da, bu konu hala tartışmaya açık bir sahadır (19; 20).

Diyabetik osteopeni patogenezinin katkısı olan nedenlerin bazılarını şunlardır:

1-Sürekli hiperglisemik durum: Yüksek glukoz seviyesinin neden olduğu toksik etkiler doğrudan osteoblast sayısını ve fonksiyonu negatif yönde etkiler (21). Ozmotik ve ozmotik olmayan yollarla osteoblast gen ekspresyonunu değiştirir ve osteoblast olgunlaşmasını ve kemik mineralizasyonunu engeller (22). Osteoblast olgunlaşmasının bozulması, 1, 25 hidroksi vitamin D₃’e cevabın olumsuz etkilenmesine ve doğrudan olmayan bir yolla D vitamini reseptörlerinin aşağı yönde düzenlenmesine neden olur. Kemik iliği mezenkimal hücrelerinin adipositlere farklılaşmasını sağlayarak adipogenezi uyarıp, osteogenezi zayıflatır (23).

2-İleri glikasyon ürünleri: Yüksek glukoz düzeyi, enzimatik olmayan yollarla çeşitli proteinlerin glikasyonuna sebep olur. Bu ürünler, her iki tip diyabette de kemiklerin kırılabilirliğinde önemli role sahiptir (24). İleri glikasyon ürünlerinin kemik dokuda birikimi kollajenlerin rijiditesinde artmaya sebebiyet verir (25). Ayrıca bu birikim reaktif oksijen türlerinin artmasına ve oksidatif strese neden olur ve hücrel apoptozu tetikler.

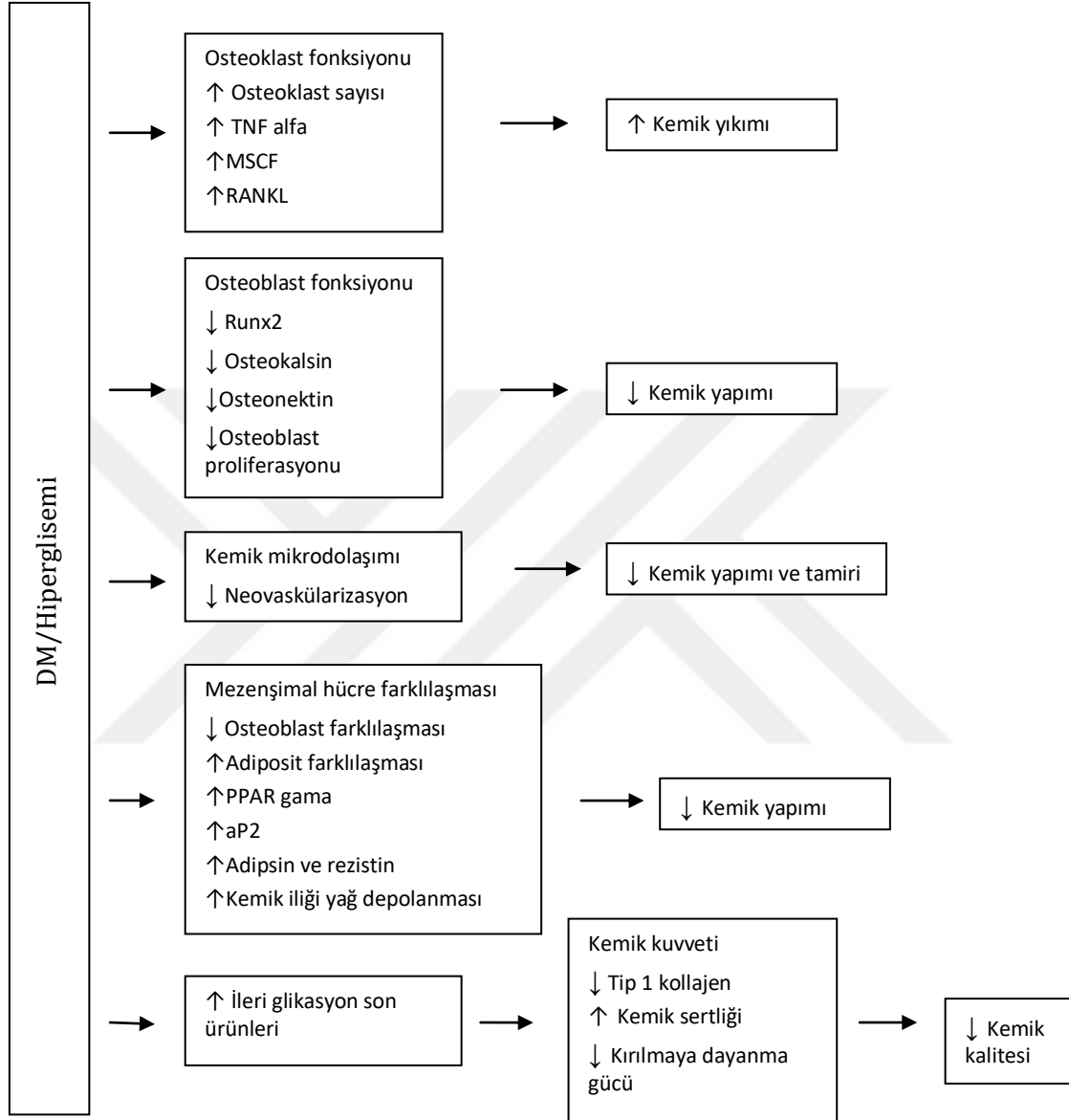
3-İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1): İnsülinin doğrudan ve doğrudan olmayan yollarla kemikler üzerinde osteoblastların üretimi ve farklılaşması gibi osteogenik etkileri vardır (26). Doğrudan etkilerini osteoblastlar üzerinde bulunan insülin ve IGF-1 reseptörleri aracılığıyla gösterir (27; 28; 29). Örneğin ekzojen insülinin osteoblast kültür hücrelerinde kollajen üretimini artırdığı gösterilmiştir (30). Doğrudan olmayan etkilerini, kan glukoz seviyesinin PTH, IGF-1 ve vitamin D üzerine olan etkileri ile gösterir (31; 32; 33). Ayrıca tip 1 DM hastalarında kemik mineral yoğunluğunun tip 2 DM hastalarına oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (34). Bu durum insülin eksikliğinin genç yaştaki tip 1 DM hastalarında osteopeni ve osteoporoz açısından risk grubunda olduğunu gösterir. Bir insülin analogu olan IGF-1 kollajen yıkımını ve kemik kaybını azaltıp, osteoblast sayısını ve matrikste kemik birikimini artırarak kemik metabolizmasında olumlu yönde etkiler gösterir (35).

4-Kalsiyum, vitamin D ve PTH: Kalsiyum kemik metabolizmasında temel bir role sahiptir. Kalsiyum ile sistemik faktörler arasındaki dengenin bozulması kemik kaybı ile sonuçlanabilir (36). Vitamin D eksikliği ile diyabetin birlikteliği osteopeni ve osteoporozu ciddi biçimde tetikler (37; 38; 39). Hayvan çalışmalarında serum PTH, kalsiyum, D vitamini, magnezyum ve fosfat düzeylerinin diyabetik modellerde kontrol grubuna oranla düşük olduğu gösterilmiştir (40). Diyabetik farelerin, olgun osteoblastlar tarafından üretilen PTH ilişkili proteini ile tedavisi trabeküler kemik kaybını durdurduğunu hatta geri çevirdiğini göstermiştir. Bu bilgi parathormonun osteoblast fonksiyonu ve olgunlaşmasındaki düzenleyici ve uyarıcı etkisini işaret edebilir (41; 42; 43).

5-Vaskulopati: Mikroanjiyopati diyabette osteopeniye neden olduğu düşünülen bir diğer durumdur (44). Diyabet hastalarında yapılan bir araştırmada osteoporotik kemikte arteriyel kapiller yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir (45).

6-Antidiyabetik ajanlar: PPAR- γ agonisti rosiglitazon ve pioglitazon gibi ilaçlar kemik iliği hücrelerinde osteoblast farklılaşmasını azaltıp, adiposit farklılaşmasını artırır (46). Yapılan bir metaanalizde, bu ilaç grubunu kullanan diyabetik kadın hastalarda kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (47).

Aşağıdaki şekilde DM'nin ve sürekli hipergliseminin kemik metabolizmasına etkileri şematize edilmiştir:



Şekil 2. Hiperglisemi ve DM'nin kemik metabolizması üzerine olan etkileri. TNF- α : Tumor nekroz faktörü α . MCSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör. RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa ligand. Runx2: Runt-iliskili transkripsiyon faktörü 2. PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama. aP2: Adiposit protein 2. AGEs: İleri glikasyon son ürünleri.

2. 2. Obezite

2. 2. 1. Obezitenin Tanımı ve Epidemiyolojik Veriler

Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi, bedende sağlığı olumsuz etkileyen anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlar (48). Vücut kitle indeksi (VKİ), yetişkinlerde normal kilo, fazla kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için sıklıkla kullanılan basit bir ağırlık-boy formülüdür. Kilogram cinsinden ağırlığı, metre cinsinden uzunluğun karesine bölünerek (kg/m^2) elde edilir. Örneğin, 86 kg ağırlığında ve boyu 1,87 m olan bir yetişkin 24,6 VKİ değerine sahip olacaktır (48).

$$\text{VKİ} = 86 \text{ kg} / (1.87 \text{ m})^2, 86 / 3.5 = 24,6 \text{ kg/m}^2$$

Obezite son 50 yıldır daha da kötüye giden bir epidemi halini almıştır. Obezite, kompleks bir hastalıktır ve çok nedenli bir etiyolojiye sahiptir. Sigaradan sonra önlenebilir ölümün en sık ikinci sebebidir. Obezite birçok tıbbi durumla ilişkilidir ve birçok kronik hastalığın ciddi komplikasyonlarına neden olur (49).

Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre (48):

- 2016 yılında 18 yaş ve üzeri 1,9 milyar yetişkinin %39'unun (erkeklerin %39'u ve kadınların %40'ı) fazla kilolu ve 650 milyondan fazla yetişkinin obez olduğu tespit edilmiştir.
- Genel olarak dünyanın yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ü (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) 2016 yılında obez hale gelmiştir.
- Obezitenin dünya genelinde yaygınlığı neredeyse 1975 ve 2016 yılları arasında üç kat artmıştır.

TÜİK Sağlık Araştırması 2016 verilerine göre ülkemizde obezite yaygınlığı şöyledir (50):

- Boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksi incelendiğinde; 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı, 2016 yılında %19,6 olduğu;
- Cinsiyet ayrımına göre bakıldığında, kadınların %23,9'unun obez, %30,1'inin ise fazla kilolu olduğu görülmüştür.
- Erkeklerde ise bu oranların sırasıyla, %15,2 ve %38,6 olduğu gözlenmiştir.

TURDEP-I çalışmasından 12 sene sonra yapılan TURDEP-II araştırmasında Türk erişkin toplumunda 1998’de %22,3 olan obezite prevalansının %40 artarak 2010’da %31,2’ye ulaştığı görülmüştür (51). Kadınlarda obezite prevalansı %44, erkeklerde ise %27 olarak saptanmış ve son 12 senede prevalansın kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 yükseldiği bildirilmiştir.

2. 2. 2. Obezitenin Tanısı ve Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü obezitenin tanı ve sınıflamasını aşağıdaki tabloda gözüktüğü şekilde tanımlamıştır (48).

Tablo 3. VKİ ile yetişkin bireylerin vücut ağırlığı sınıflaması (48)

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	18,5 kg/m ² ve altı
Normal	18,5- 24,9 kg/m ² arasında
Fazla Kilolu	25- 29,9 kg/m ² arasında
1. Derece Obez	30- 34,9 kg/m ² arasında
2. Derece Obez	35- 39,9 kg/m ² arasında
3. Derece (morbid) Obez	40 kg/m ² ve üzerinde

2. 2. 3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite, alınan kalori ile yakılan kalori arasındaki enerji dengesizliğinin sonucu olarak ortaya çıkar. Bu durum enerji fazlalığı oluşturur ve vücut ağırlığının aşırı artmasına sebep olan pozitif enerji dengesini ortaya çıkarır. Bu enerji fazlalığı, tek bir kişinin kontrolünün ötesinde metabolik, psikolojik, sosyal ve ekonomik değişikliklerin bir sonucudur. 20. yüzyılın başlarından bu yana yüksek gelirli ülkelerde ekonomik büyüme, bol miktarda, ucuz ve endüstriyel olarak işlenmiş gıdalar, sanayileşme, mekanize ulaşım ve şehirleşme gibi "obezojenik" değişiklikler meydana gelmiştir. Günümüzde bu etmenler düşük ve orta gelirli ülkelerde de görülmektedir. Herediter faktörlerin (genetik, aile öyküsü, ırk, etnik farklılıklar), belirli sosyoekonomik ve sosyokültürel çevrenin obezite riskini etkilediği bulunmuştur (52).

Obeziteyi etkileyen etmenler (52; 53):

- Bireysel

- Yaş,

- Cinsiyet,
- Enerji gereksinimini aşan enerji alımları,
- Kalorisi yoğun, besin değeri açısından zayıf yiyecekler (şekerle tatlandırılmış içecekler gibi),
- Düşük fiziksel aktivite,
- Sedanter yaşam,
- Az veya fazla uyku,
- Genetik (leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin prohormonu (POMC) kodlayan genler, melanokortin 4-reseptör genleri),
- Pre ve perinatal maruziyet,
- Bazı hastalıklar (örn., Cushing hastalığı, hipotiroidi, polikistik over sendromu),
- Psikolojik durumlar (depresyon, stres),
- Bazı ilaçlar (antidiyabetikler, antihipertansif ajanlar, steroid hormonlar, antidepresanlar, antiepileptikler, nöroleptikler),
- Sosyoekonomik
 - Düşük eğitim düzeyi,
 - Yoksulluk,
- Çevresel
 - Fiziksel aktivite kaynaklarına erişim kısıtlılığı,
 - Gıda çöller (yaş sebze meyve, bakkaliye gibi sağlıklı yiyeceklere az veya hiç erişimleyen coğrafi bölgeler örn; Kuzey Kanada),
 - Virüsler,
 - Mikrobiyota

2. 2. 4. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite; kısıtlı sağlık harcamalarını tehdit eden, özellikle tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon sıklığında artışa ve daha pek çok sağlık sorununa neden olan epidemik bir hastalıktır (54).

2. 2. 4. 1. Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları

Obezitenin tip 2 DM, dislipidemi, insülin direnci, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkisi yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (55). Tip 2 DM riski uzun dönemde hastanın kilosu arttıkça önemli derecede artar. Nurses' Health Study, kilo değişikliğinin klinik diyabet riski üzerindeki etkisi 114281 kadın ile yapılmış ve 14 yıllık bir takibin ardından diyabet için vücut ağırlığının en önemli risk faktörü olduğu bulunmuştur (56). 5-7,9 kg ağırlık artışı olan kadınlarda, diyabet için göreceli risk 1,9 ve 8-10,9 kg ağırlık artışı olanlar için göreceli risk 2,7 olarak, aksine, 5 kg'lık bir kilo kaybı diyabet riskinde %50'lik düşüş ile sonuçlanmıştır (56). Erkeklerde yapılan başka bir çalışmada VKİ 35 kg/m² olan hastalar kıyaslanmış ve diyabet gelişme riski obez hastalarda 60 kat fazla bulunmuştur (57). Obezitenin lipid/lipoprotein düzeyi üzerine de olumsuz etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada obezitenin kadınlarda HDL düzeyinde azalmaya, erkeklerde trigliseritlerde artış ve HDL kolesterol düzeyinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (58). Ayrıca obezite, metabolik sendrom olarak isimlendirilen insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatinin de bir bileşenidir (59).

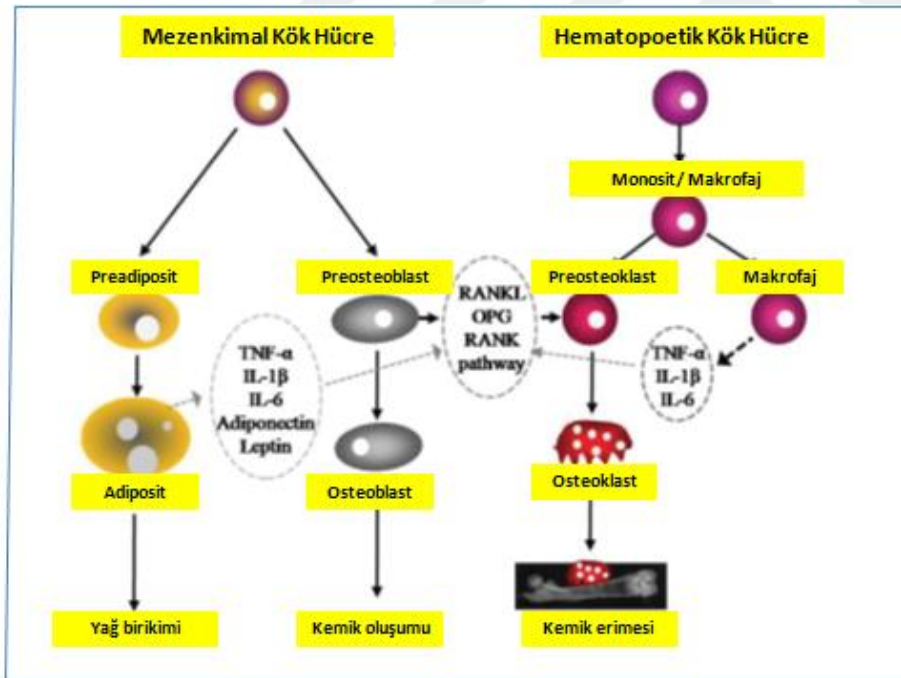
2. 2. 4. 2. Obezitenin Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

Obezite ve kemik metabolizması arasındaki kompleks bir ilişki vardır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Geleneksel olarak yüksek vücut kitle indeksinin kemik üzerinde koruyucu etkisinin olduğu düşünülür (60). VKİ, kırık riski değerlendirme aracı (fracture risk assessment tool, FRAX) içerisinde bir bileşen olarak yer alır ve yüksek VKİ değerleri düşük kırık riski skoru ile orantılıdır. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki obezite belli bazı kırık tipleri için koruyucu olsa da bazıları için değildir (61). Yapılan epidemiyolojik ve hayvan

çalışmalarında yağ birikiminin kemik kitlesine zararlı olduğunu gösteren oldukça kuvvetli sonuçlar elde edilmiştir (62; 63).

Obezitenin kas iskelet sistemi üzerindeki en önemli etkisi ağır ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığı olan osteoartritir. Hareketliliğin azalmasına ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine sebep olur. Obezlerde görülen osteoartrit, hem eklem aşırı ağırlık yüklenmesi hem de hormonal ve sitokin düzensizliği ile ilişkilidir. Obezite ayrıca artroplasti talebinin önde gelen bir nedenidir ve operatif komplikasyon riskini de yükseltir (64).

Obezite kemik metabolizmasını birkaç yol ile etkileyebilir. Adipositler ve osteoblastlar ortak multipotansiyel mezenkimal kök hücreden köken aldıkları için obezite varlığında adiposit farklılaşmasını ve yağ birikimini artırırken, osteoblast farklılaşmasını azaltır. Obezite kronik inflamasyon ile ilişkilidir (65). Dolaşımdaki ve dokulardaki proinflamatuvar sitokinlerin artışı osteoklastik aktiviteyi ve kemik erimesini artırır. Diyetle yüksek miktarda yağ alımı kalsiyumun bağırsaklardan emilimini azaltarak kemik yapımını olumsuz etkiler (66).



Şekil 3. Kemik metabolizması adipositler, osteoblastlar ve osteoklastlarca kontrol edilir. Yağ birikimi kemik formasyonu ve rezorpsiyonu ile yakın ilişkilidir. Osteoblastlar ve adipositler ortak multipotansiyel mezenkimal kök hücreden köken alırlar. Osteoklastlar ise hematopoetik kök hücre kökenli olup monosit/makrofaj ailesinden farklılaşır. Adipositler, TNF- α , IL-1 β , IL-6, adiponektin ve leptin gibi RANKL/RANK/OPG yolları aracılığı ile osteoklastogenezini yönetme kabiliyeti olan bazı sitokinleri üretebilme kabiliyetine sahiptirler. OPG, osteoprotegerin; RANK, receptor activator of nuclear transcription factor B; RANKL, receptor activator of nuclear transcription factor B ligand; TNF- α , tümör nekroz faktörü alfa (66).

2. 3. Fibroblast Büyüme Faktörü 21

İnsan fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesinin 22 üyesi olup (FGF15 insanlarda bulunmamaktadır), çoğunluğu asıl olarak anjiyogenez, mitoz, gelişme, transformasyon ile ilgilidir (67). Bunlardan FGF 19, FGF21 ve FGF23 ise FGF reseptörleriyle etkileşim ile hormon benzeri metabolik etkilere neden olan endokrin faktörler olarak kanıtlanmışlardır (68).

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), FGF ailesinin endokrin hormon olarak etki gösteren bir üyesidir (69). FGF21 büyük ölçüde karaciğer, pankreas ve beyaz adipoz dokuda eksprese olur. FGF21 sinyalleri, klasik FGF yüzey reseptörleri üzerinden iletilir. Memeli fibroblast büyüme faktörü reseptör (FGFR) ailesi FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4 olmak üzere dört üyeden oluşur. Bu reseptörler kofaktör olan β -klotho ile kompleks oluşturmuş tirozin kinaz reseptörleridir. *In vitro* araştırmalar FGF21'in diğer dört FGF reseptörüne göre FGFR 1c/ β -klotho kompleksine daha spesifik olduğunu göstermiştir (70; 71). FGF reseptörleri birçok dokuda eksprese olurken, β -klotho karaciğer, pankreas, beyaz adipoz doku ve testislerin de içinde bulunduğu sınırlı sayıda dokuda eksprese olur. Bu nedenle FGF-21'in önemli etkileri bu dokularda görülür (70; 72).

FGF21, FGFR1'e bağlandıktan sonra, hücre içinde ikincil haberci moleküller aracılığıyla hücre çekirdeğindeki peroksizom proliferatör aktive reseptörler (PPARs) aracılığı ile gen ekspresyonu düzeyinde değişikliklere sebep olur. Hücre çekirdeğindeki reseptörler, karaciğerde peroksizom proliferatör aktive reseptör α (PPAR α), yağ dokusunda peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPAR γ) tipindedir (73).

FGF21'in metabolizmayı düzenleyici etkileri ilk kez 2005 yılında Kharitonkov ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (74). Kharitonkov ve arkadaşları fare adipositlerinde ve primer insan adiposit hücre kültürlerinde glukoz kullanımını uyardığını göstermişlerdir. Bu değişikliklerin yalnızca yağ dokuda olduğu; böbrek, beyin, kas ve karaciğerde görülmediği belirlenmiştir (74). Diyabetik kemirgenlerde FGF21'in sistemik olarak tatbik edilmesi ile GLUT1'de artış elde edilmiş ve bu artışın kan glukoz seviyesini doğrudan düşmesine neden olmuştur (74). FGF21'in bu etkisi insülinin bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Glukoz geri alımı analizinde FGF21 ve insülinin etkisi arasında belirgin bir etkileşim yoktur. Buna karşın insülinle birlikte uygulandığında insülin aktivitesine katkı sağladığı gözlemlenmiştir (74).

FGF21 etkilerini gen ekspresyonu seviyesinde gerçekleştirdiğinden, kan glukoz seviyesini düşürücü etkisini insülin kadar hızlı gösteremez (74).

Primatlarda ve farelerde yapılan farmakolojik araştırmalarda, FGF21'in geniş bir metabolik etkinliği olduğu, insülin duyarlılığını artırdığı, trigliserit seviyesini azalttığı ve kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. 2007 yılında fare modellerinde yapılan bir araştırmada PPAR- α aracılı bir mekanizma vasıtasıyla uzamış açlık sonrası FGF21 mRNA konsantrasyonlarının fare karaciğerinde önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (75). Benzer etki ketojenik diyet ve hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan PPAR- α agonisti fibrat grubu ajanların verilmesi sonrasında da görülmüştür (76).

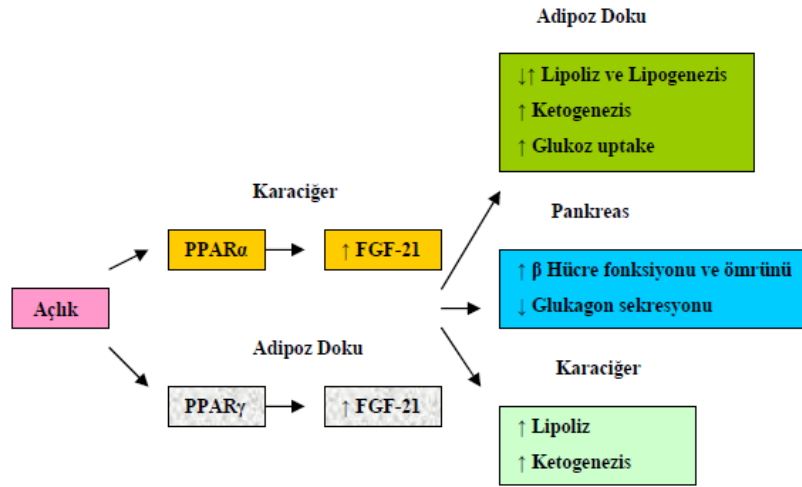
Farelerde FGF21'in hepatik ekspresyonu ve dolaşımdaki seviyeleri, açlık (12-24 saat) ile güçlü bir şekilde indüklenir ve tekrar beslenmeyle hızlı bir şekilde baskılanır (77). Karaciğerde FGF21 ekspresyonu beslenme durumunda oldukça düşüktür. FGF21 karaciğerde açlık durumunda salındıktan sonra, adipoz dokuda da lipolizi uyatarak ve açığa çıkan yağ asitlerinden ketonların oluşmasını sağlayarak etkisini gösterir (77; 78).

FGF21'in pankreas üzerine direkt etkileri olduğuna yönelik kanıtlar vardır. FGF21 adacık hücre çoğalmasına sebep olmaksızın, *in vitro* çalışmalarda, insülin mRNA sentezini uyardığı, insülin miktarını artırdığı ancak salınımını etkilemediği saptanmıştır (79). Ayrıca adacık hücrelerini glukolipotoksisiteden ve sitokin aracılı apoptozdan koruduğu gösterilmiştir (80). FGF21 normal ve diyabetik farelerde glukoz toksisitesinde iyileşmeye neden olmuştur. Ayrıca diyabetik farelerin FGF21 ile uzun dönem tedavisinin β hücre kütlesi ve fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (79). İnsülin üzerine etkileri dışında FGF21 fare adacık hücre kültürlerinde glukagon salınımını azaltmıştır (74).

Yüksek yağlı diyetle obezleştirilmiş farelerde FGF21'in yağların kullanımını ve enerji tüketimini uyardıkları, plazma glukoz, insülin, lipid ve hepatik trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (74; 81). FGF21 ayrıca hepatik ve periferik insülin duyarlılığını artırmıştır (81).

Diyabetik rhesus maymunlarında yapılan bir çalışmada FGF21 in açlık plazma glukozu, insülin ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. FGF21 ayrıca LDL kolesterol düzeyini azaltmış, HDL kolesterol düzeyini artırmış ve anlamlı kilo

kaybına neden olmuştur. En önemlisi ise FGF21 hipoglisemiye neden olmamıştır (82). FGF21'in metabolik etkileri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

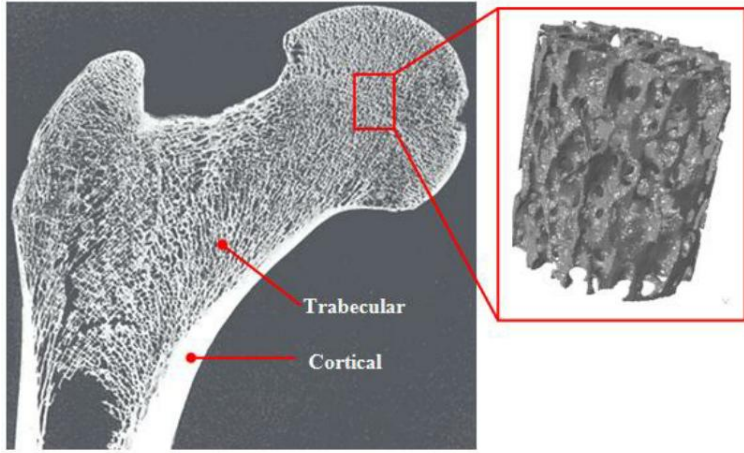


Şekil 4. Açlık durumunda FGF21'in adipoz doku, karaciğer ve pankreasta metabolik etkileri (83)

2. 4. Kemiğin Yapısı ve Metabolizması

Kemik mineral, kollajen, kollajen olmayan proteinler (bağlanma proteinleri, osteokalsin, osteonektin, kemik sialoprotein gibi), büyüme faktörleri, glikozaminoglikanlar, fosfolipidler ve sudan meydana gelir (84). Kemik matriksinin yaklaşık %90'ını tip 1 kollajen oluşturur. Kemiğin mineral kısmını kalsiyum fosfat tuzlarından oluşan hidroksiapatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ oluşturur.

Kemik birden fazla hücre çeşidi içeren oldukça aktif bir dokudur. Kemiğin dış yüzeyini kaplayan hücreler kalsiyum salınımını kontrol eder ve kemiği dış kimyasal etkilerden korur. Osteoklastlar kemik matriksin yıkımından, osteoblastlar ise kemik matriksin üretiminden ve osteoklastogenezin kontrolünden sorumludur. En fazla bulunan kemik hücresi tipi olan osteositler, mekanik kuvvetlerin iskelet sisteminde meydana getirdiği kemik oluşum ve yıkım cevabının yönetilmesinden sorumludur. Bu hücreler sinyal mekanizmaları ile doğrudan veya dolaylı olarak birbirleriyle iletişim halindedir (84).



Şekil 5. Kemik kortikal ve trabeküler olmak üzere iki bölümden oluşur. Kortikal kemik toplam vücut kemik hacminin yaklaşık %80'ini oluşturur ve uzun kemiklerin diyafizinde ve trabeküler kemiklerin etrafında bulunur. Trabeküler kemik ise omurga, pelvis ve uzun kemiklerin metafizinde bulunur. Femur kesitinde kemiğin trabeküler ve kortikal bölümlerinin kesiti.

2. 4. 1. Kemik Döngüsü ve Erimesi

Kemik döngüsü devamlı olarak yaşlı kemik dokusunun yıkılıp yerine yeni kemiğin oluşmasıyla devam eden sürecin adıdır. Kemik değişen mekanik, nutrisyonel ve humoral sinyallere karşı sağlamlığını korumak için kütlesini ve mikromimarisini yeniden şekillendirir. Kemik döngüsünün ilk fazında osteoklast öncülleri aktive edilir ve osteoklastogenez uyarılır. Bu osteoklastlar kemiğin mineral tabakasını ve matriksini yıkar. Osteoklastlar her döngüde yaklaşık 0.05 mm^3 kemik dokuyu kaldırarak bir rezorpsiyon kavitesi oluştururlar (85). Bu şekilde kemik matriks elemanları dolaşıma geçer. Sonraki fazda osteoblast öncülleri yıkım bölgesinde aktive olur ve bu kaviteyi yeni sentezlenen kemik matriksiyle doldurur. Ardından mineralizasyonun da tamamlanmasıyla yeni kemik dokusu oluşur.

Trabeküler kemiğin hacmine göre yüzey alanının kortikal kemiğe nazaran çok fazla olması nedeniyle kemik döngüsü büyük oranda trabeküler bölümde görülür. Doruk kemik kütlesine ulaştıktan sonra yılda toplam kemik kitlesinin %0,5-1'i gibi çok düşük miktarlarda kemik kaybı meydana gelir. Ancak genetik, endokrin, nutrisyonel faktörlerin etkisiyle osteoblastlar yıkım aşamasında oluşan kaviteyi doldurmakta yetersiz kalır ve her döngüde daha yüksek oranlarda kemik kaybı görülebilir (86). Bu yapım yıkım dengesizliği yaşlılıkla ve özellikle kadınlarda menopoza birlikte yıkım yönünde hızlanır.

2. 4. 2. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

Biyokimyasal kemik yapım-yıkım belirteçleri (bone turnover markers, BTMs) osteoblastlar veya osteoklastlar tarafından sentezlenen enzimleri veya kemik yapımı veya yıkımı esnasında dolaşıma karışan kemik matriks ürünlerini ölçen testlerdir. Bu belirteçlerin kan ve idrarda ölçümü kemik analizi açısından dinamik ve kapsamlı bir değerlendirme imkânı sunar. Statik bir yöntem olan kemik mineral yoğunluğu ölçümünü tamamlayıcı özelliktedir. Kemik yapım yıkımında kısa süre içerisinde meydana gelen değişimler tespit edilebilir (87). Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde altın standart kabul edilen dual enerji x-ışını absorptiyometrisi (DEXA) kemiğin anlık durumunu gösterememektedir. Ancak hücresel seviyede yaklaşık bir yıldır süren değişimleri tespit edebilmektedir. Dinamik bir süreci statik bir aralıkta değerlendirmenin zorlukları göz önüne alındığında kemik histomorfometri yöntemi kemik biyolojisinin incelemede üstünlüklere sahiptir (88; 89). Ancak yüksek maliyeti, invazif olması, kolay ulaşılamaması, örnek elde edilmesinde hata oranının yüksek olması gibi nedenler kullanımına gölge düşürmektedir. Radyolojik ve histomorfometrik yöntemlerin bu dezavantajları mevcutken, kemik yapım yıkım belirteçlerinin kandan kolayca elde edilip kemiğin aktüel durumu hakkında bilgi vermesi kendisini iyi bir alternatif yapmaktadır.

Sık kullanılan kemik yapım yıkım belirteçleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin toplu gösterimi

	Matriks Kökenliler	Hücre Kökenliler
Katabolik İşaretçiler (osteoklastik aktivite)	CTX (C-terminal telopeptit)	TRAP (tartarat dirençli asit fosfataz)
	NTX (N-terminal telopeptit)	
	Piridinolin ve Deoksipiridinolin	
Anabolik İşaretçiler (osteoblastik aktivite)	P1NP (Tip 1 Prokollajenin Amino Terminal Propeptidi)	Kemik Alkalen Fosfataz
	P1CP (Tip 1 Prokollajenin Karboksi Terminal Propeptidi)	Osteokalsin

2. 4. 2. 1. Kemik Yapım Belirteçleri

a-) Total ve Kemik Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfatazlar (ALP) alkali koşullar (pH 8-10 arası) altında monofosfatların ester bağlarından hidrolizini katalizleyen membrana bağlı ektoenzimlerdir. Doku spesifik olmayan, bağırsak, plasenta ve germ hücre izoenzimleri için dört farklı gen kodu mevcuttur. Karaciğer, kemik ve böbrekte bulunan ALP izoformları kromozom 1'de bulunan doku spesifik olmayan genin ürünüdür (90).

Total ALP serum aktivitesi klinik pratikte kemik yapımını değerlendirmede kullanılan ilk testtir. Paget hastalığında olduğu gibi kemik yapım yıkımında önemli bir değişiklik olması durumunda kullanışlı bir testtir. Ancak osteoporoz gibi küçük değişimlerin olduğu hastalıklarda duyarlılıktan uzaktır. Ayrıca özgül de değildir. Sağlıklı bireylerde serum alkalen fosfataz aktivitesinin %90'ı kemik ve karaciğer izoformları kaynaklıdır ve yetişkinlerde bu izoformlar benzer oranlara sahiptir. Duyarlılık ve özgüllüğü artırmak için kemik ve karaciğer izoformlarını ayırt etmeyi hedefleyen metotlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında immün yöntemler basit ve hızlı olmasıyla öne çıkmaktadır (91). Kemik ALP, osteoblast tarafından matriks olgunlaşması sırasında yeni oluşturulmuş kollajen matriksin mineral depolamasına hazırlandığı esnada üretilir. Bununla birlikte, ALP hücre zarına sıkıca bağlandığından, plazmaya verilmesi gecikebilir ve plazma aktivitesindeki artış zaman alır (92). Kemik ALP, primer olarak mineralizasyon inhibitörü pirofosfatı inaktive ederek etkisini gösterir (93).

b-) Osteokalsin

Osteokalsin kemik matriksinde en bol bulunan kollajen dışı proteindir. Olgun osteoblastlar tarafından salınan 49 aminoasitten oluşan, dentin ve kemik dokuya spesifik kalsiyum bağlayıcı bir peptittir. Vitamin K bağımlı bir yol ile 13, 17 ve 20. pozisyonlarında γ -karboksilayona uğradığı için kemik γ -karboksiglutamik asit içeren protein olarak da bilinir (94). Warfarin gibi vitamin K antagonisti alan hastalarda OC düzeyinin düşük çıkacağı akılda tutulmalıdır. OC'nin son yapılan hayvan çalışmalarında kemik kökenli bir hormon olarak erkek fertilitesinde, glukoz metabolizmasında, kas ve merkezi sinir sisteminde etkileri olduğu gösterilmiştir (95; 96; 97). Osteokalsinin kemik histomorfometri ile yapılan ölçümlerde kemik yapımı ile olan yakın ilişkisi primer olarak gösterilmiş olsa da osteoklastik aktivite sonucunda

da salınıyor olması osteokalsinin hem yapım hem de bir yıkım belirtici olduğunu düşündürür (98; 99).

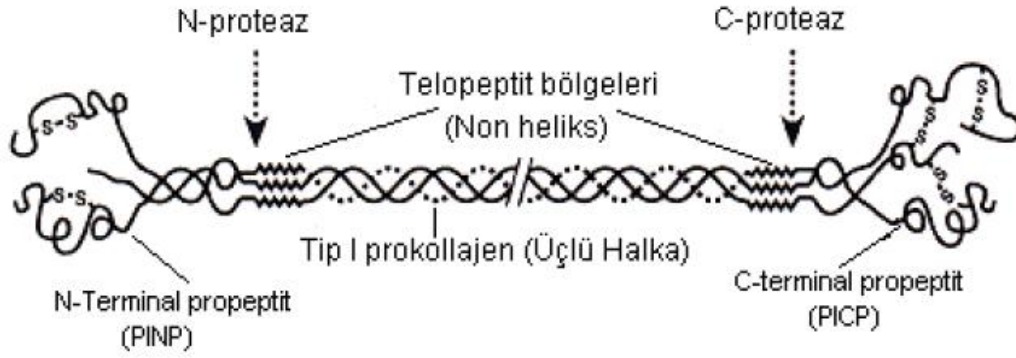
Osteokalsin yapısındaki kararsız 6-amino asit C-terminal bölümünün oda sıcaklığında kolaylıkla yarılanması nedeniyle ölçümü için örnek alımı ve nakli özel ilgi gerektirir. Örnekler 4°C'de saklanıp 4 saat içerisinde çalışılmalıdır. Diğer taraftan daha stabil olan N-MID fragmanlarını kullanan ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesiyle bu sorunun üstesinden gelinmiştir (100; 101). Osteokalsin vücuttan renal yolla uzaklaştırıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı değere sahiptir (102).

c-) Tip 1 Prokollajenin Amino ve Karboksi Terminal Propeptidleri

Kollajen, osteoblastlar tarafından her iki uç bölgesinde büyük propeptit bölgeler içeren prokollajen olarak sentezlenir. Osteoblastlar tarafından salınmalarının ardından bu terminal peptitler spesifik enzimlerce kesilirler ve fibril ve fiber halinde bir araya gelirler (Bkz. şekil 7). Dolaşıma karışan bu karboksiterminal propeptitler (P1CP) ve aminoterminal propeptitler (P1NP) kanda ölçülebilir. Her iki peptit de eşit miktarda üretildiğinden kantitatif olarak ölçümleri yeni sentezlenen tip 1 kollajen hakkında fikir verir (103). Ancak yapılan çalışmalarda P1CP'nin osteoporoz gibi klinik durumları belirlemede duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan P1NP'nin Paget hastalığı ve osteoporoz hastalarının izleminde ve kemik yapımının değerlendirilmesinde yüksek performansa sahip olduğu gösterilmiştir (91; 104; 105).

P1NP ölçümü için farklı yöntemler mevcuttur. İntakt trimerik P1NP veya hem trimerik hem de monomerik formları ölçen total P1NP düzeyleri ölçülebilir (104). Sağlıklı bireylerde intakt ve total P1NP ölçümleri arasında küçük bir fark bulunmuştur. Ancak trimerik P1NP hepatik olarak temizlenirken total P1NP renal olarak kandan uzaklaştırılır. Bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda total P1NP seviyeleri yüksek bulunur (106; 107).

İlginçtir ki, tip 1 kollajen deri, dentin, kornea, damarlar, fibrokartilaj ve tendonlar gibi farklı dokularda da bulunur (91). Ayrıca osteoblastların yanı sıra fibroblastlar da senteze katkıda bulunurlar. Buna rağmen dolaşımda bulunan P1NP'nin büyük çoğunluğu kemik doku kaynaklıdır (103).



Şekil 6. Üçlü helikal yapıya sahip tip 1 prokollajen ve bu yapıyı çevreleyen üçlü dizilim ve helikal yapı göstermeyen telopeptit ve propeptitlerin gösterimi (108).

2. 4. 2. 2. Kemik Yıkım Belirteçleri

a-) Tartarat Dirençli Asit Fosfataz Tip 5b

Asit fosfataz, prostat, dalak, platelet, eritrosit, makrofaj ve osteoklastlardan salınan lizozomal enzimlerdendir. Serum TRAP 5 tartarat dirençlidir ve iki izoformu bulunur. TRAP 5a büyük ölçüde makrofaj ve dendritik hücrelerden üretilirken TRAP 5b osteoklast spesifiktir (109; 110).

Osteoklastlar tarafından salınan TRAP 5b osteoklastik aktiviteyi gösteren kullanışlı bir belirteç olmasının yanında osteoklast sayısını da göstermesi açısından önemlidir. Başlangıçta geleneksel TRAP ölçümünün özgüllük ve stabilite ile ilgili problemleri olmuştur. Daha sonra TRAP 5b'nin sadece aktif kısmını ölçen osteoklastlara spesifik TRAP 5b antikorunu kullanan immun yöntemlerin geliştirilmesi bu sorunu çözmüştür (111). TRAP 5b kemik yıkımı esnasında aktif bir enzim olarak salınır, inaktive edildikten sonra demir içeriğini kaybeder. Sonrasında proteazlarca hidrolize uğrayarak karaciğerde metabolize edilir veya renal yolla uzaklaştırılır (111).

b-) Piridinolin ve Deoksipiridinolin

Piridinolin ve deoksipiridinolin kollajen olgunlaşması esnasında oluşan ve kemiğin mekanik stabilitesinden sorumlu fibrillerin yapısında bulunan çapraz bağlı moleküllerdir. Piridinolin ilk üç tip kollajenin muhtevasında bulunur. Hidroksilzilpiridinolin (PYR) ve lizilpiridinolin (DPYR) olgun kollajenin proteolitik hidrolizi sonucu dolaşıma karışır. Sonrasında metabolize edilmeksizin serbest veya peptit bağımlı formlarda idrarla atılırlar. Tip 1 kollajenin büyük kısmının kemik dokusunda bulunması ve bu dokuda yenilenmenin diğer bağ dokulara göre

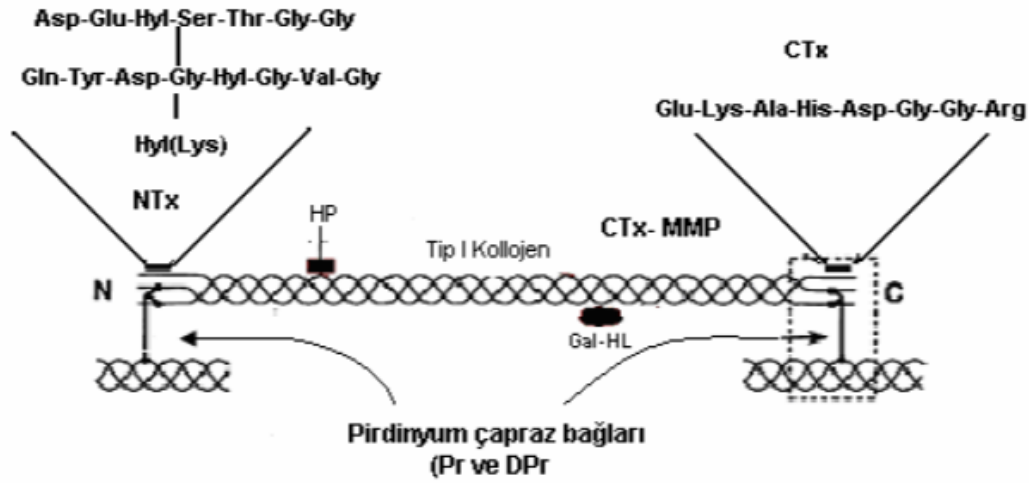
daha hızlı olmasından dolayı idrarda piridinolin ölçümünün kemik yıkımına spesifik olduğu söylenebilir (110).

PYR kıkırdak, kan damarları, kemik bağlarda bulunurken, D-PYR yalnızca kemik ve dentinde bulunduğu için daha spesifiktir. Ancak yine de diğer dokulardan gelen kollajen tamamıyla dışlanamaz.

Kollajen çapraz bağ konsantrasyonları yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC), manuel veya otomatize enzim işaretli immunosorbent yöntem (ELISA) ile serum veya idrarda ölçülebilir. İdrarda ölçümü daha sık kullanılır ve kreatinin konsantrasyonuyla oranlanıp rapor edilir (109).

c-) Tip 1 Kollajenin N- ve C- Terminal Telopeptidleri

Tek bir tip 1 kollajen molekülü, üçlü helikal yapıyı oluşturan iki benzer α -1 zincir ve bir α -2 zincirden oluşurken, amino ve karboksi terminal uçlarda üçlü ve helikal olmayan uzantılar, N- ve C-terminal telopeptitleri meydana getirir. Kollajen molekülünün ucundaki bu kısımlar kemik yıkımı esnasında PYR ve D-PYR köprüleri ile birlikte dolaşıma karışırlar. Yıkım büyük oranda katepsin K enzimi aracılığı ile gerçekleşir (112). Ayrıca kollajen matriks metalloproteinazlar (MMPs) vasıtasıyla da C-telopeptitlere parçalanabilir. Bu durumda CTX-MMP (piridinolin çapraz bağlı tip 1 kollajen karboksi terminal telopeptidi) veya ICTP (tip 1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi) olarak adlandırılır. Bu kollajen parçaları katepsin K ile daha ileri yıkımla CTX ve NTX'i meydana getirir (113). Son yıllarda tip 1 kollajen telopeptitleri en sık kullanılan kemik yıkım belirteci haline gelmiştir. Uluslar arası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation, IOF) CTX'i referans kemik yıkım belirteci olarak tavsiye etmektedir (114). Öte yandan sekonder osteoporoz tedavi cevabının değerlendirilmesinde idrarda NTX ölçümünün yararlı olduğu gösterilmiştir (115).



Şekil 7. Propeptitler ayrıldıktan sonra tip I kollajen molekülleri çapraz bağlar ile daha stabil hale gelirler (piridinyum çapraz bağları ile N ve C telopeptit bölgeleri).

İlk CTX immünolojik tahlili, tavşanlarda, tip I kollajen $\alpha 1$ (I) zincirinin 15C ila 22C (EKAHDGGR) kalıntılarına karşılık gelen sentetik bir peptide karşı tavşanlarda üretilen poliklonal bir antikora dayandırıldı (116). Bu bölge, 16C kalıntısında hidroksilizin çapraz bağını bulundurmaktadır. Sonrasında serum ve idrarda CTX ölçümünü gerçekleştiren birkaç yöntem daha geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan yöntem, kemiğin yaşlanması sırasında oluşan peptit omurganın aspartik asit α -karboksil grubunun, aynı amino asidin β -karboksil grubuna aktarılmasıyla oluşan beta izomerini tanıdır. Tip 1 kollajenin telopeptit kısmının spesifik bir aminoasit sekansına göre dizayn edilen ölçüm yöntemi "crosslaps" olarak adlandırılır. β -aspartik asit içeriyorsa β CTX olarak anılır (117). Bu belirteçler serum, 24 saatlik idrar veya spot idrarda manuel veya otomatize yöntemlerle ölçülebilir. İdrar NTX ve serum CTX radyoimmunoassay (RIA) ve ELISA ile belirlenebilirken, CTX ayrıca kemilimünesan immunoassay (CLIA) ile de tespit edilebilir. İdrar NTX ölçümleri kreatinin konsantrasyonu ile oranlanmalıdır (109). CTX-MMP serumda RIA ile ölçülebilir. Ancak osteoporoz tedavisinin değerlendirilmesinde düşük duyarlılığa sahip olduğu için sık tercih edilmez. Ancak bu belirteç multipl myelom, metastatik kemik hastalığı gibi MMP'lerin aracılık ettiği kemik yıkımlarında yararlıdır (118). CTX ve NTX'in her ikisi de renal yolla vücuttan uzaklaştırılır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı son derece sınırlıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3. 1. 1. Etik Kurul ve Proje Desteği

Bu alışma 13.07.2018 tarih ve 09.2018.488 protokol numarası ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SAG-C-TUP-241018-0579 proje numarası ile finansal olarak desteklenmiştir.

3. 1. 2. Çalışma şekli ve Olgu Seçimi

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine 01.07.2018 - 08.01.2019 tarihleri arasında bariatrik cerrahi operasyon istemiyle başvuran 96 hasta ve 31 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışma tek merkezli, bir kontrol ile üç hasta grubu olmak üzere dört gruptan oluşan klinik gözlemsel, analitik, kesitsel bir araştırma olarak planlanmıştır.

Birinci grup; kontrol grubu olarak 23 kadın 8 erkek sağlıklı gönüllü bireyden oluşmuştur. Bu grup için dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- Vücut kitle indeksinin $18-25 \text{ kg/m}^2$ arasında olması,
- Bel evresinin kadınlarda 88 cm'den erkeklerde 102 cm'den küçük olması,
- Açlık kan şekerinin 100 mg/dL 'den, HbA_{1c} ölçümünün %5,7'den düşük olması,
- Kemik metabolizmasını etkileyecek bir hastalığa sahip olmamak,
- Kemik metabolizmasını etkileyecek bir ilaç kullanmamak
- Osteoporotik kırık hikâyesinin olmaması ve osteoporoz tedavisi almamak
- Hormon replasman tedavisi almamak
- Erken menopoz görmemiş olmak
- Malignite, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalık, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, malabsorpsiyonlar gibi kemik metabolizmasını etkileyecek hastalıklara sahip olmamak

İkinci grup; sadece obezitesi olup prediyabet veya diyabet tanısı olmayan üçüncü derece (morbid) obez olan 26 kadın 11 erkek toplam 37 hasta bireyden oluşmuştur. Bu grup için dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- Vücut kitle indeksinin 40 kg/m^2 'den büyük olması
- Bel çevresinin kadınlarda 88 cm'den erkeklerde 102 cm'den büyük olması
- Açlık kan şekerinin 100 mg/dL 'den, HbA_{1c} ölçümünün %5,7'den düşük olması,
- Geçirilmiş bariatrik cerrahi öyküsünün olmaması
- Anti-diyabetik ajanlardan SGLT2 (sodium-glucose co-transporter-2) inhibitörü, GLP1 (glucagon like peptide-1) agonisti, PPAR- γ agonisti (pioglitazon vb.), tiazid diüretikleri gibi kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanmamak
- Osteoporotik kırık hikâyesinin olmaması ve osteoporoz tedavisi almamak
- Hormon replasman tedavisi almamak
- Erken menopoz görmemiş olmak
- Malignite, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalık, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, malabsorpsiyonlar gibi kemik metabolizmasını etkileyecek hastalıklara sahip olmamak

Üçüncü grup; morbid obezitesi ve prediyabet tanısı olan 22 kadın 5 erkek toplam 27 hasta bireyden oluşmuştur. Bu grup için dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- Vücut kitle indeksinin 40 kg/m^2 'den büyük olması
- Bel çevresinin kadınlarda 88 cm'den erkeklerde 102 cm'den büyük olması
- Açlık kan şekerinin $100\text{-}125 \text{ mg/dL}$ veya 2. Saat OGTT testinin $140\text{-}200 \text{ mg/dL}$ veya HbA_{1c} ölçümünün %5,7-6,4 arasında olması,
- Geçirilmiş bariatrik cerrahi öyküsünün olmaması

-Anti-diyabetik ajanlardan SGLT2 (sodium-glucose co-transporter-2) inhibitörü, GLP1 (glucagon like peptide-1) agonisti, PPAR-γ agonisti (pioglitazon vb.), tiazid diüretikleri gibi kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanmamak

-Osteoporotik kırık hikâyesinin olmaması ve osteoporoz tedavisi almamak

-Hormon replasman tedavisi almamak

-Erken menopoz görmemiş olmak

-Malignite, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalık, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, malabsorpsiyonlar gibi kemik metabolizmasını etkileyecek hastalıklara sahip olmama

Dördüncü grup; ikinci derece obezitesi ve diyabet tanısı olan 23 kadın 9 erkek toplam 32 hasta bireyden oluşmuştur. Bu grup için dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

-Vücut kitle indeksinin 35 kg/m^2 'den büyük olması

- Bel çevresinin kadınlarda 88 cm'den erkeklerde 102 cm'den büyük olması

- Açlık kan şekerinin 125 mg/dL veya 2. saat OGTT testinin 200 mg/dL veya Hba1_c ölçümünün %6,4'ten büyük olması,

-Geçirilmiş bariatrik cerrahi öyküsünün olmaması

-Anti-diyabetik ajanlardan SGLT2 (sodium-glucose co-transporter-2) inhibitörü, GLP1 (glucagon like peptide-1) agonisti, PPAR-γ agonisti (pioglitazon vb.), tiazid diüretikleri gibi kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanmamak

-Osteoporotik kırık hikâyesinin olmaması ve osteoporoz tedavisi almamak

-Hormon replasman tedavisi almamak

-Erken menopoz görmemiş olmak

-Malignite, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalık, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, malabsorpsiyonlar gibi kemik metabolizmasını etkileyecek hastalıklara sahip olmamak

Tüm olgular için yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler ve VKİ, bel çevresi ölçümü gibi antropometrik bilgiler kaydedildi.

3. 1. 3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin glisemik ve kemik metabolizması ile ilgili bilgi sağlayacak olan biyokimyasal testler için 8-12 saat açlığı takiben sabah 8-10 saatleri arasında venöz kan örnekleri alındı. Serumdan yapılacak analizler için serum seperatör jel içeren tüpler, plazmadan yapılacak analizler için heparin ve etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren tüpler (Becton Dickinson, NJ, ABD) kullanıldı. Serum eldesi için numuneler 20 dakika pıhtılaşma için bekletildikten sonra, plazma eldesi için ise beklemezsizin 2100 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Kalsiyum, fosfor, glukoz, insülin, 25(OH) vitamin D total, parathormon, osteokalsin, kan lipitleri, HbA_{1c} ölçümleri numune alınmasının hemen ardından yapıldı. Kemik alkalin fosfataz, C-telopeptid, total P1NP, fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) ölçümleri tüm olguların toplanmasının ardından çalışılmak üzere alikotlanarak -80° C ultraderin dondurucuda muhafaza edildi.

3. 1. 4. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin boyları metre cinsinden, vücut ağırlıkları kilogram cinsinden ölçüldü. Bireylerin kilo ve boy ölçümleri “kilo-boy ölçer baskül” bel çevresi ölçümleri şerit mezür marifetiyle kayıt altına alındı. Bel çevresinin kadınlarda 88 cm'den erkeklerde 102 cm'den geniş olması obeziteye bağlı hastalık oluşma açısından yüksek risk olarak kabul edildi.

3. 1. 5. Kullanılan Cihazlar

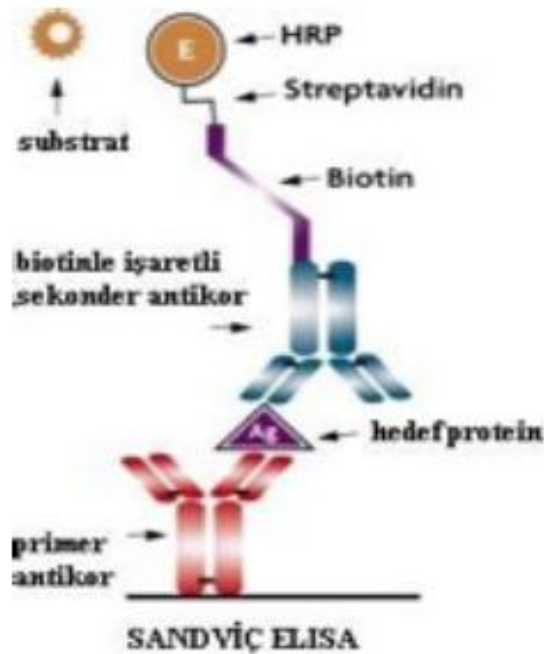
- Beckman Coulter AU-5800 serisi otoanalizör
- Beckman Coulter Unicel DXI-800 immunoassay otoanalizörü
- Siemens Immulite 2000 XPI immunoassay otoanalizörü
- Trinity Biotech Premier Hb9210 cihazı
- Nüve NF-1500 soğutmalı santrifüj cihazı
- Roche Cobas e601 otoanalizör
- Tecan mikropalak okuyucu infinite 200 pro model
- Vorteks
- Thermo scientific TSD40400D ultra derin dondurucu

3. 2. Yöntemler

3. 2. 1. Biyokimyasal Analizler

3. 2. 1. 1. Fibroblast Büyüme Faktörü 21

FGF-21 ölçümleri, şekil 8’de şematize edildiği üzere sandviç ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçülmüştür (Biovendor Research and Diagnostic Products, katalog no: RD191108200R). Analiz için serum örnekleri kullanılmıştır. Analiz öncesi örnekler 1:2 oranında dilüsyon yapılmıştır.



Şekil 8. Sandviç ELISA prensibi

FGF-21 analizinde standartlar, kalite kontrolleri ve örnekler poliklonal anti-human FGF-21 antikoru ile kaplanmış mikrotipler kuyucuklarında inkübe edilir, yıkanır ve ardından biyotin işaretli poliklonal anti-human FGF-21 antikoru eklenerek ilk inkübasyonda tutulan FGF-21 molekülleri işaretlenir. İkinci yıkamanın ardından streptavidin-HRP konjugat eklenir, otuz dakikalık bir inkübasyon süresinin ardından yıkanarak bağlanmayan konjugatlar atılır ve kalan konjugat, substrat solusyonu (TMB) ile reaksiyona sokulur. Reaksiyon asidik bir solüsyonun eklenmesiyle durdurulur. Oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm’de ölçülür. Ölçülen absorbans FGF-21 konsantrasyonu ile orantılıdır. Standartların bilinen konsantrasyonlarına

denk gelen absorbans değerleri kullanılarak bir kalibrasyon eğrisi ve denklemi oluşturulur. Bu denklem ile hasta ve kontrol örneklerinin konsantrasyonları hesaplanır. Analiz için ölçüm aralığı 30 – 1920 pg/mL’dir. Sensitivite 7 pg/mL, çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri %4’ün altındadır.

3. 2. 1. 2. Osteokalsin

Osteokalsin (OC) ölçümü için plazma örneği kullanıldı ve bir solid faz, iki bölge kemiluminesans immunometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirildi (Siemens immulite 2000). Bilyeler üzerine kaplanmış olan monoklonal fare anti-osteokalsin antikoru solid fazı, poliklonal tavşan anti-osteokalsin antikoru ile konjuge alkalın fosfataz likit fazı oluşturur.

Hasta örneği ve reaktif (poliklonal tavşan anti-osteokalsinine konjuge alkalın fosfataz) 30 dk inkübe edilir. Bu süre içerisinde örneklerdeki osteokalsin ile monoklonal fare osteokalsin antikoru ve enzimle konjuge poliklonal tavşan osteokalsin antikoru arasında bir sandviç antikor kompleksi oluşur. Ardından santrifügal yıkama ile bağlı olmayan hasta örneği ve enzim konjugatı ortamdan uzaklaştırılır. Son olarak da reaksiyon tüpüne kemilümünasan substrat eklenir ve bağlı enzim miktarı ile orantılı olacak şekilde ağığa çıkın ışık bir lüminometre vasıtasıyla ölçölür.

Rapor edilebilir konsantrasyon aralığı 2-100 ng/mL’dir. Altı farklı konsantrasyon için çalışma içi %CV’ler 5’ten, çalışmalar arası %10’dan küçüktür.

3. 2. 1. 3. Total P1NP

P1NP, tip 1 kollajen oluşumu sırasında hücre içi boşluğa ve sonunda kan dolaşımına salınır. P1NP'nin trimerik bir yapı olarak salındığı görölür, ancak termal bozunma etkileriyle birlikte hızla monomerik forma parçalanır (119; 120). Roche Elecsys P1NP testi, kanda bulunan hem trimerik hem de monomerik fraksiyonu saptar ve bu nedenle total P1NP olarak adlandırılır.

Analitin ölçümünde elektrokemilüminesans (ECLIA) metodu kullanılır. 20 µL serum örneği ve biotinlenmiş monoklonal P1NP'ye özğü antikor birlikte inkübe edilir. Streptavidin ile işaretlenmiş mikropartiküllerin ve bir rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal P1NP'ye özğü antikorun eklenmesinden sonra biotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelen bir sandviç kompleksi oluşturulur. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine

aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

Raporlanabilir ölçüm aralığı 5-1200 µg/L arasındadır. Çalışma içi ve çalışmalar arası CV'ler %4'ün altındadır.

3. 2. 1. 4. Kemik Alkalen Fosfataz (Bone Alkalene Phosphatase, BAP)

Beckman Coulter Access Ostase ölçümü tek adımlı bir immunoenzimatik yöntem prensibine dayanır. BAP'a spesifik monoklonal fare antikor ve poliklonal keçi anti-fare antikor paramanyetik partiküllerle kaplanmış reaksiyon kabına konulur. Kalibratör, kontrol ve serum örnekleri reaksiyon kabına konur. Monoklonal anti-BAP antikoruna bağlanırlar. Solid faz/bağlanan antikor/BAP kompleksi oluşumunun ardından manyetik alanda dağılım olur ve solid faza bağlı bulunmayan materyaller yıkanarak uzaklaştırılır. Lumi-Phos*530 kemilüminesans substrat reaksiyon kabına eklenir. Açığa çıkan ışık bir luminometre vasıtasıyla ölçülür. Işık miktarı örnekteki BAP konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı çok noktalı kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplanır.

Rapor edilebilir aralık 0,1-120 µg sALP/L'dir

3. 2. 1. 5. Tip 1 Kollajenin C- Terminal Telopektidi

Roche Elecsys β-CrossLaps/serum testi, çapraz bağın yapısından bağımsız olarak (örn. pirol, pridinolinler vb.) çapraz bağlı β-izomerize tip I kollajen fragmanlarına özgüdür (121). Testin özgüllüğü, her biri doğrusal β-8AA oktapeptidleri (EKAHD-β-GGR) tanıyan iki monoklonal antikorun kullanımı yoluyla garanti altına alınır. Elecsys β-CrossLaps/serum testi, bu nedenle, izomerize oktapeptid β-8AA (β-CTX) içeren tüm tip I kollajen bozunma fragmanlarını iki kez ölçer (122), (123).

Analitin ölçümünde elektrokemilüminesans (ECLIA) metodu kullanılır. 30 µL serum örneği ve biotinlenmiş monoklonal anti-β-CrossLaps antikor birlikte enkübe edilir. Numunede bulunan antijen serum bileşenlerinden serbest bırakılır. Streptavidin kaplı mikropartiküllerin ve rutenyum kompleksiyle işaretlenmiş monoklonal β-CrossLaps'e özgü antikorun eklenmesinin ardından bir sandviç kompleksi oluşur. Bu kompleks biotin ile streptavidinin

etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı ölçüm hücresine aspire edilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyi üzerine yakalanır. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell II M ile uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması, fotoçoğaltıcı ile ölçülen kemilüminesan emisyonunu başlatır. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyonla cihaza özgü bir şekilde oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ve cobas link aracılığıyla sağlanan bir ana eğri ile belirlenir.

Testin ölçüm aralığı 0,01 ng/mL ile 6,00 ng/mL arasındadır. Testin çalışma içi ve çalışmalar arası CV'si %6'nın altındadır.

3. 2. 1. 6. Total 25 Hidroksivitamin D

Beckman Coulter Access 25(OH) Vitamin D Total testi, Access 2 Immunoassay Sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen insan serum ve plazmasındaki total 25-hydroxyvitamin D [25(OH) vitamin D] seviyelerinin kantitatif tayinine yönelik paramanyetik partikül, kemilüminesans immunoanalizdir.

Access 25(OH) Vitamin D Total testi, iki adımlı yarışmalı bağlanan immünoenzimatik bir testtir. Başlangıç inkübasyonunda reaksiyon kabına DBP ayırıcı bir ajan ve koyun monoklonal anti-25(OH) vitamin D antikoru ile kaplı paramanyetik partiküllerin olduğu örnek eklenir. 25(OH) vitamin D, DBP'ten salınır ve katı fazda immobilize monoklonal anti-25(OH) vitamin D'ye bağlanır. Daha sonra, immobilize monoklonal anti-25(OH) vitamin D'ye bağlanmak için yarışan bir 25(OH) vitamin D analog-alkalin fosfataz konjugatı eklenir. İkinci inkübasyondan sonra, katı faza bağlanan maddeler manyetik alanda tutulurken bağlanmayan maddeler yıkanır. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos* 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki 25(OH) vitamin D konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

Testin bildirilebilir ölçüm aralığı 2,0 ila yaklaşık 167 ng/mL'dir. Testin çalışma içi ve çalışmalar arası CV'si %8'nin altındadır.

3. 2. 1. 7. Parathormon

Bozulmamış PTH tayini için Roche Elecsys testi, biotinlenmiş monoklonal antikorun N-terminal fragmanı (1-37) ile ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal antikorun C-terminal fragmanı (38-84) ile reaksiyona girdiği bir sandviç test prensibi kullanmaktadır.

Analitin ölçümünde elektrokemilüminesans (ECLIA) metodu kullanılır. 50 µL serum örneği, biotinlenmiş monoklonal PTH'ye özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal PTH'ye özgü antikor, bir sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

Testin bildirilebilir ölçüm aralığı 1,2 ila 5000 pg/mL'dir. Testin çalışma içi ve çalışmalar arası CV'si %2'nin altındadır.

3. 2. 1. 8. Kalsiyum

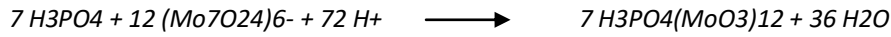
Beckman Coulter kalsiyum arsenazo III kiti insan serum, plazma ve idrarındaki total kalsiyum miktarını spektrofotometrik yöntemle kantitatif olarak belirlemede kullanılır. Prosedür kalsiyum iyonlarının (Ca^{+2}) Arsenazo III (2,2'-[1,8-Dihydroxy-3,6-disulphonaphthylene-2,7-bisazo]-bisbenzenearsonic acid) ile reaksiyona girip koyu mor renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Ca-Arsenazo III kompleksi absorbanası 660/700 nm'de bikromatik olarak ölçülür.

Test serum ve plazma için 4-20 mg/dL aralığında lineerdir. Çalışma içi ve çalışmalar arası CV'leri %2'nin altındadır.

3. 2. 1. 9. Fosfor

Beckman Coulter inorganik fosfor kiti insan serum, plazma ve idrarındaki fosfor miktarını spektrofotometrik yöntemle kantitatif olarak belirlemede kullanılır. İnorganik fosfor

molibdat ile reaksiyona girerek heteropoliasit kompleks oluşturur. 340/380 nm'deki absorbans örnekteki inorganik fosfor konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



Test serum ve plazma için 1-20 mg/dL aralığında lineerdir. Çalışma içi ve çalışmalar arası CV'leri %2'nin altındadır.

3. 2. 1. 10. HbA_{1c}

HbA_{1c} ölçümü tam kanda boronat afinite HPLC (yüksek performanslı likid kromatografisi) yöntemi ile (Premier Hb9210, Trinity Biotech, Wicklow, Ireland) çalışıldı. Bu yöntem HbA_{1c} ve diğer Hb çeşitlerini içeren total glikehemooglobin miktarını yüküne bakmaksızın iyi bir tekrarlanabilirlik ve doğrulukla ölçer (124). Sonuçlar %HbA_{1c} olarak rapor edilir. Çalışma içi ve çalışmalar arası CV %2'nin altındadır.

3. 2. 2. İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analizler SPSS 22 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ve Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) programlarıyla yapıldı. Sürekli değişkenlerin Gauss dağılımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnov analiziyle test edildi ve sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ SD; normal dağılım göstermeyenler medyan (25. persentil-75. persentil) olarak gösterildi. Grup dağılımları normal olan parametrelerin çoklu karşılaştırmalarında oneway ANOVA analizi; post-hoc karşılaştırmalarda varyansları homojen olan gruplar için Bonferroni testi ve varyansı heterojen olan gruplar için Tamhane's T2 testi kullanıldı. Grup dağılımları normal olmayan parametrelerin çoklu karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi; çoklu karşılaştırmalar sonrası ikili karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi yapıldı ve istatiksel anlamlılık $p < 0.05$ ve $p < 0.001$ düzeylerinde değerlendirildi. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılması durumunda Pearson (r), normal dağılmaması durumunda ise Spearman (rs) korelasyon katsayıları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ (two-tailed-çift yönlü) düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubu 31 sağlıklı gönüllüden, obez hasta grubu 37 kişiden, obez+prediyabet grubu 27 kişiden ve obez+diyabet grubu ise 32 kişiden oluşacak şekilde toplam 127 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin yaş aralığı 18 ile 67 arasında değişmekte idi. Grupları oluşturan bireylerin demografik ve antropometrik özellikleri tablo 5'te verilmiştir. Grupların oluşumunda yaş, cinsiyet VKİ ve bel çevresi parametreleri açısından farklılık olup olmadığı One-way ANOVA ile araştırılmış ve dört grubun yaş, VKİ ve bel çevresi açısından birbirlerinden anlamlı derecede farklı olduğu ($p<0,001$), gruptaki erkek / kadın dağılımının ise gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0.78$). Gruplar arası fark tek tek araştırıldığı zaman ilk üç grubun yaş ortalamasının farksız olduğu, diyabet grubunun yaş ortalamasının ise kontrol ve obez grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (sırası ile $p=0,005$ ve $p<0,001$). VKİ ve bel çevresi verilerinin üç hasta grubunda da kontrolden yüksek ($p<0,001$) ancak kendi aralarında farksız olduğu görülmüştür.

Tablo 5. Grupların demografik ve antropometrik özellikleri

	Kontrol (n=31)	Obez (n=37)	Obez +PreDM (n=27)	Obez+DM (n=32)	P değeri (tüm gruplar arası)
Cinsiyet (n=kadın/erkek)	23/8	26 /11	22/5	23/9	0,78
Yaş	36,8±8,4	34,2±10,9	40,1±9,7	45,6±11,1	<0,001
				1. 2. gruplara göre anlamlı yüksek $p=0,005$, $p<0,001$	
VKİ (kg/cm ²)	21,4±2,1	48,7±7,1	49,1±7,5	45,6±7,5	<0,001
	2. 3. 4. gruplara göre anlamlı düşük $p<0,001$				
Bel Çevresi (cm)	77,7±8,9	130±14,5	134±14,8	129±12,2	<0,001
	2.3.4. gruplara göre anlamlı düşük $p<0,001$				

Glukoz metabolizması ile ilgili parametreler analiz edildiğinde, obez+diyabet grubunun glukoz düzeyleri, kontrol ve diğer iki hasta grubuna oranla yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol, obez ve obez+prediyabet grupları glukoz düzeyleri açısından farksız olarak analiz edilmiştir. Obez+diyabet grubunda HbA1c düzeyleri, diğer üç gruptan daha yüksek iken ($p<0,001$), obez+prediyabet grubu HbA1c düzeyleri de benzer şekilde kontrol ve obez grubundan yüksek idi ($p<0,001$). Kontrol ve obez grubu kendi aralarında farksız bulunmuştur. Obez+diyabet, obez+prediyabet ve obez gruplarında insülin seviyeleri farksız iken, hasta gruplarında kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hasta gruplarının tamamında HOMA insülin direnci indeksi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca obez+diyabet grubunun HOMA indeksi, obez grubuna göre de yüksek tespit edilmiştir ($p=0,007$). Obez grubu ile obez+prediyabet grubu ve obez+diyabet grubu ile obez+prediyabet grubu arasında fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 6).

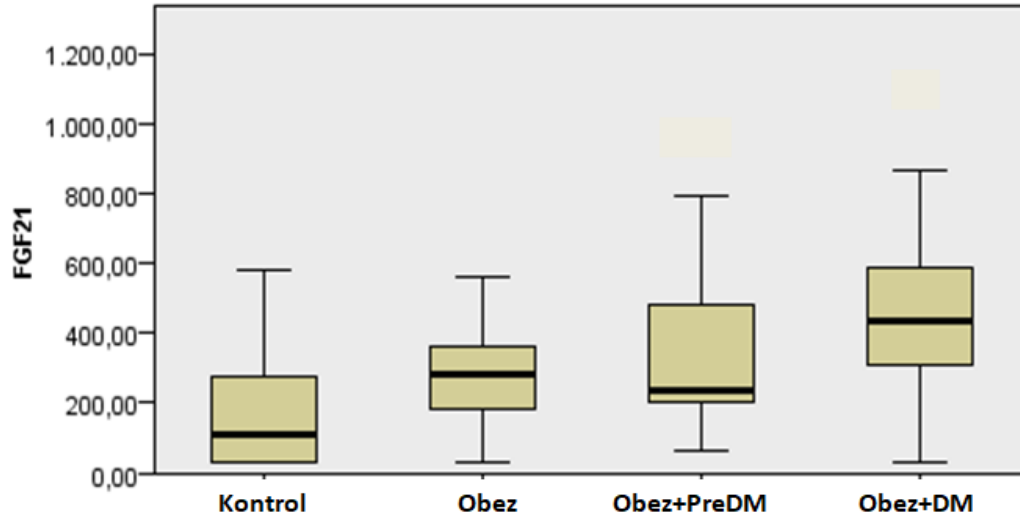
Lipit analizlerine bakıldığında, obez+diyabet grubunda trigliserit düzeyi diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Obez+prediyabet ve obez grubunda da trigliserit düzeyleri kontrole göre yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Obez+prediyabet ve obez+diyabet gruplarında kolesterol seviyeleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$, $p=0,002$). Kontrol ve obez ile obez+diyabet ve obez+prediyabet grupları kolesterol açısından kendi aralarında farksız bulunmuştur (sırasıyla $p=0,249$, $p=0,935$). Hasta gruplarının tamamında LDL seviyeleri farksızken, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,005$). Hasta gruplarının hepsinde HDL seviyeleri farksızken, kontrol grubuna göre düşük gözlenmiştir ($p<0,001$) (Bkz. Tablo 6).

Kemik metabolizmasını araştırırken rutin çalışılan parametreler incelendiğinde, hasta gruplarının tamamında ALP düzeyleri farklılık göstermezken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek çıkmıştır ($p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,002$). Yetişkin bireylerde ALP referans aralığı 30-120 U/L arasındadır. Bütün gruplarda ortalamalar referans aralığı içerisinde kalmıştır. Obez+prediyabet grubunda PTH seviyeleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur ($p=0,018$). Diğer gruplar ise PTH açısından farksız saptanmıştır. PTH referans aralığı 15-65 ng/L arasındadır. Bütün gruplarda ortalamalar referans aralığı içerisinde kalmıştır. Tüm gruplar arasında kalsiyum, fosfor ve vitamin D parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre metabolik testlerin değerleri

	Kontrol (n=31)	Obez (n=37)	Obez+ PreDM (n=27)	Obez+DM (n=32)	P değeri (tüm gruplar arası)
Glukoz (mg/dL)	90± 8,3	87 ±8	96 ±14	156± 64	<0,001
				1.2.3. gruplara göre anlamlı yüksek p<0,001	
HbA1c (%)	5,5 (5,4-5,6)	5,4 (5,2-5,6)	5,9 (5,6-6,1)	7,7 (6,5-8,9)	<0,001
			1.2. gruba göre anlamlı yüksek p<0,001	1.2.3. gruplara göre anlamlı yüksek p<0,001	
İnsülin (µU/L)	7,9± 2,9	23,8± 16,1	27,6± 14	25,9± 21,9	<0,001
	2.3.4. gruplara göre anlamlı düşük p<0,001				
HOMA-IR	1,77(1,23-2,07)	3,76(2,62-7,05)	5,23(4,1-9,7)	6,73(4,21-11,2)	<0,001
	2. 3. 4. gruplara göre anlamlı düşük p<0,001	1. gruba göre anlamlı yüksek p<0,001	1. gruba göre anlamlı yüksek p<0,001	1. ve 2. gruba göre anlamlı yüksek p<0,001, p=0,007	
Trigliserit (mg/dL)	77,5 ±35,1	136,3± 57,8	169,3± 64,7	192,6± 82,8	<0,001
	2.3.4. gruplara göre anlamlı düşük p<0,001	4. gruba göre anlamlı düşük p=0,013			
Kolesterol (mg/dL)	184± 18,7	200± 38	216± 33	212± 36	0,01
	3.4. gruplara göre anlamlı düşük p<0,001 p=0,002				
HDL (mg/dL)	60,3± 13	44,6± 8,8	44,6± 8,4	44,3± 12,3	<0,001
	2.3.4. gruplara göre anlamlı yüksek p<0,001				
LDL (mg/dL)	108± 15,5	129± 29	138± 30,6	129± 30,4	<0,001
	2.3.4. gruplara göre anlamlı düşük p=0,003, p<0,001 p=0,005				
ALP (U/L)	64,4± 24,4	88± 22,2	93,8± 21,7	87,9± 29,8	<0,001
	2.3.4. gruplara göre anlamlı düşük p=0,001, p<0,001, p=0,002				
PTH (ng/L)	37,5 (31,6-67,3)	51,6 (38,7-66,4)	50,5 (43-81,3)	45,7 (33-73,5)	0,1
			1. gruba göre anlamlı yüksek p=0,018		
Kalsiyum (mg/dL)	9,5± 0,3	9,7± 0,5	9,6± 0,4	9,7 ±0,5	0,224
Fosfor (mg/dL)	3,73± 0,4	3,42± 0,5	3,42 ±0,7	3,63± 0,6	0,063
25 OH Vitamin D (ng/mL)	15,7 (11,1-23,2)	14 (10,3-20,8)	17,25 (10,7-23)	17,4 (12,1-22)	0,595

Tüm hasta gruplarında, FGF21 düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca obez+diyabet grubu, obez grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Obez grubu ile obez+prediyabet grubu ve obez+diyabet grubu ile obez+prediyabet grubu arasında bir farklılık gözlenmemiştir (Bkz. Şekil 9) (Bkz. Tablo 7).



Şekil 9. Serum FGF 21 (pg/mL) düzeylerinin gruplara göre box-plot grafiği

Kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin, tüm hasta gruplarında, kontrol grubuna nazaran düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Obez+prediyabet ve obez+diyabet grubu ise obez grubuna göre düşük saptanmıştır ($p=0,013$, $p=0,003$). Obez+prediyabet ve obez+diyabet grupları kendi aralarında farksız bulunmuştur (Bkz. Şekil 10) (Bkz. Tablo 7).



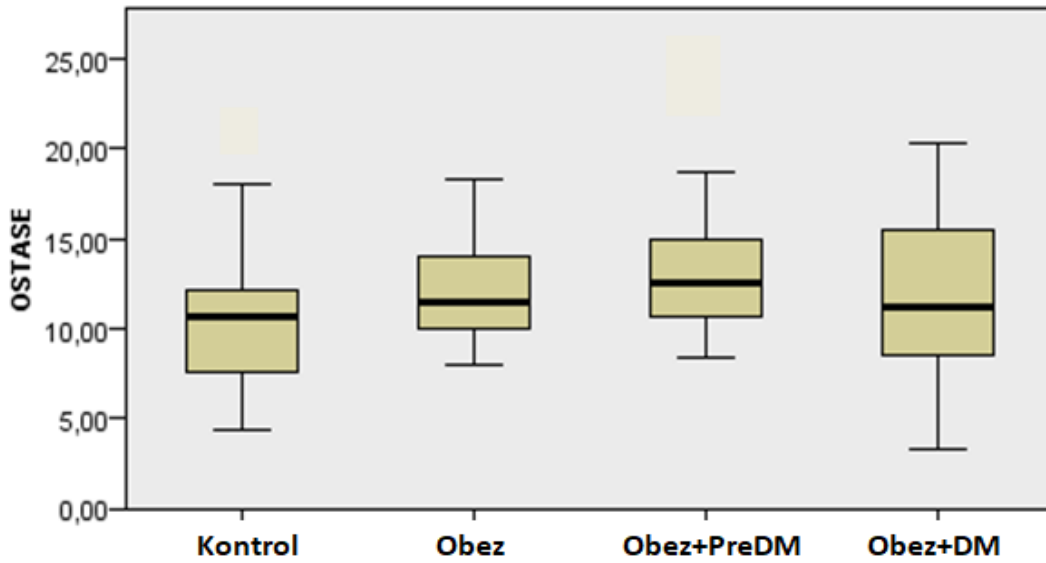
Şekil 10. Plazma osteokalsin düzeylerinin gruplara göre dağılımının box-plot grafiği

Obez+diyabet grubunda, bir diğer kemik yapım belirteci olan total P1NP düzeyleri, kontrol, obez, obez+prediyabet gruplarına göre düşük bulunmuştur ($p=0,046$, $p=0,006$, $p=0,034$). Öte yandan kontrol, obez ve obez+prediyabet grupları arasında farklılık tespit edilememiştir (Bkz. Şekil 11) (Bkz. Tablo 7).



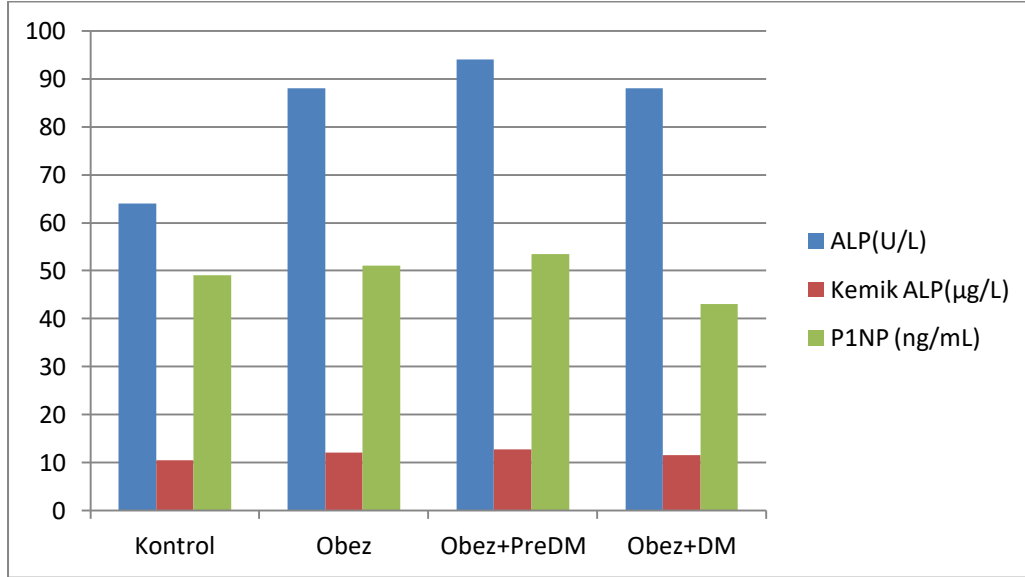
Şekil 11. Serum total P1NP (ng/mL) düzeylerinin gruplara göre box-plot grafiği

Kontrol ve hasta gruplarında kemiğe özgü ALP izoenzimini ölçen ostase testi incelendiğinde aralarında bir farklılığın olmadığı belirlenmiştir (Bkz. Şekil 12)(Bkz. Tablo 7).



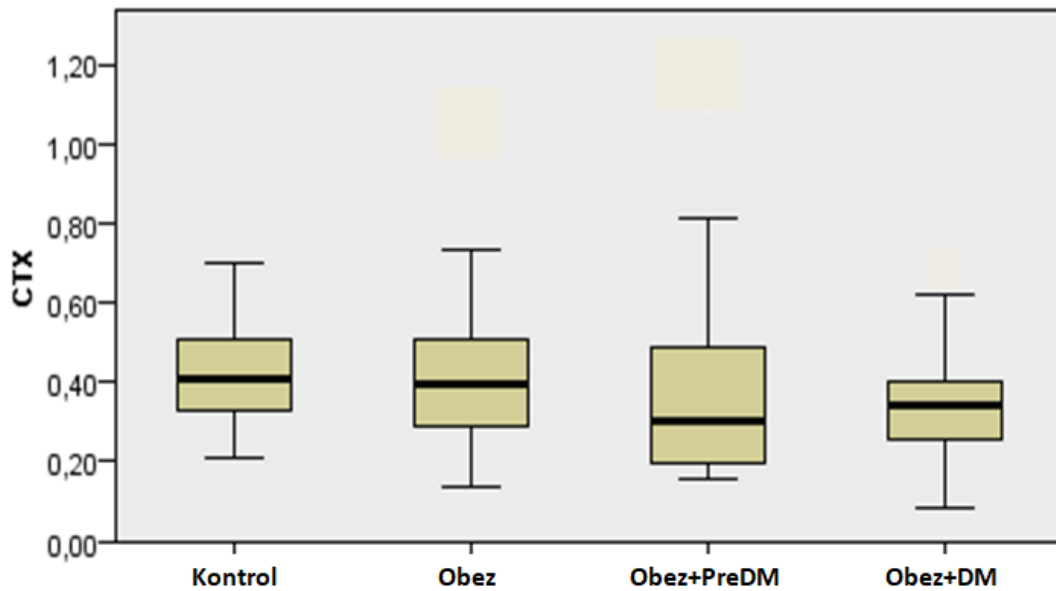
Şekil 12. Serum ostase (kemik ALP) ($\mu\text{g/L}$) düzeylerinin gruplara göre box-plot grafiği

Kontrol grubundan obez+prediyabet grubuna doğru ilerlerken kemik yapım belirteçlerinden kemik ALP, P1NP, ALP testleri istatistikî anlamlılık göstermeksizin yükselme eğilimindeyken, diyabet grubuna gelindiğinde her üç test bu sefer tersi yönde bir yönelim göstermiştir (Bkz. Şekil 13).



Şekil 13. Serum ALP, kemik ALP, P1NP seviyelerinin çubuk grafik ile karşılaştırılması

Tüm hasta ve kontrol grupları, araştırmamızda kullanılan tek kemik yıkım belirteci olan serum CTX seviyeleri açısından farksız bulunmuştur (Bkz. Şekil 14) (Bkz. Tablo 7).



Şekil 14. Serum CTX düzeylerinin gruplara göre dağılımının box-plot grafiği

Aşağıdaki tabloda serum FGF21 düzeyleri ve kemik yapım ve yıkım belirteçleri toplu halde gösterilmiştir.

Tablo 7. FGF21 ve kemik yapım yıkım belirteçlerinin değerleri

	Kontrol (n=31)	Obez (n=37)	Obez+PreDM (n=27)	Obez+DM (n=32)	P değeri (tüm gruplar arası)
FGF-21 (pg/mL)	113 (33-280)	282 (179-369)	250 (184-504)	438 (302-610)	<0,001
	2.3.4.gruplara göre anlamlı düşük p<0,001	1. gruba göre anlamlı yüksek p<0,001	1. gruba göre anlamlı yüksek p<0,001	1. ve 2. gruba göre anlamlı yüksek p<0,001, p=0,001	
Osteokalsin (µg/L)	7,37 (5,81- 8,04)	5,35 (3,84- 6,40)	4,22 (2,66- 4,94)	3,38 (2,00- 4,70)	<0,001
	2.3.4.gruplara göre anlamlı yüksek p<0,001	3.4.gruplara göre anlamlı yüksek p=0,013, p=0,003			
P1NP (ng/mL)	49 (41-55)	51 (42-63)	53,5 (37-63)	43 (33-55)	0,035
				1.2.3.gruplara göre anlamlı düşük p=0,046, p=0,006, p=0,034	
Kemik ALP (µg/L)	10,5 ±3,8	12,1± 2,7	13± 3,5	11,6± 4,3	0,059
CTX (µg/L)	0,42± 0,11	0,42± 0,17	0,37± 0,22	0,34± 0,14	0,140

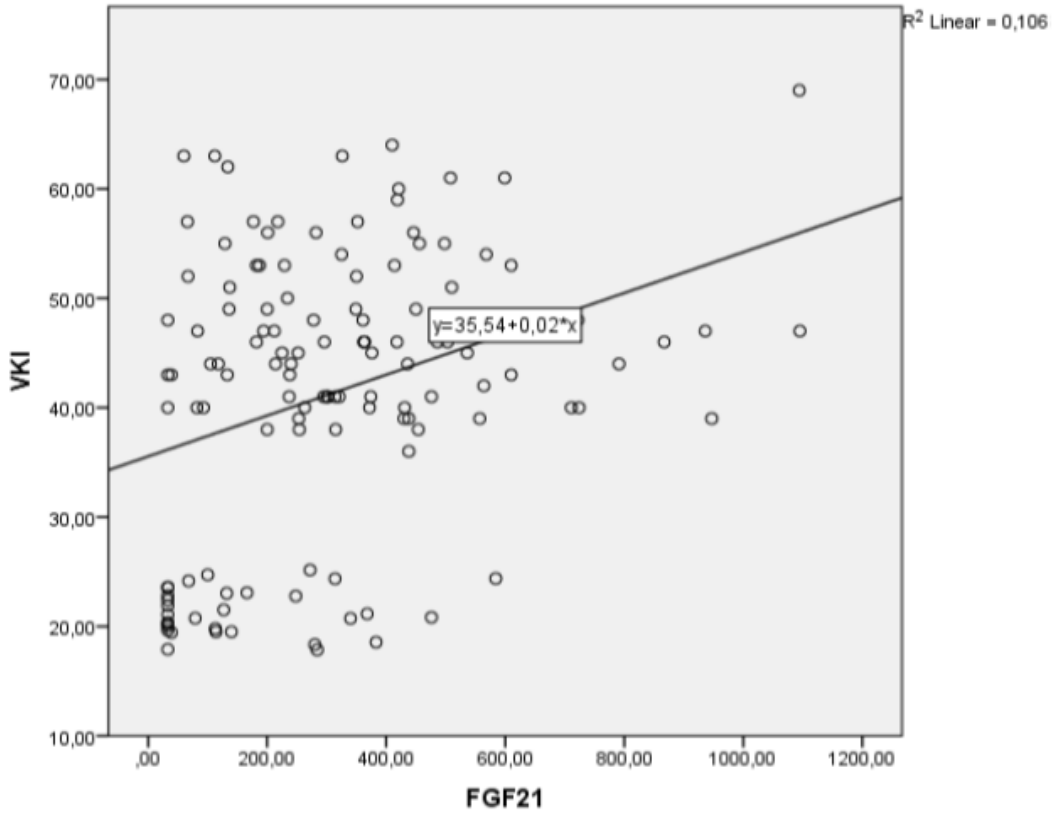
Korelasyon Analizleri:

FGF21 ile VKİ ve bel çevresi parametreleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttur(sırasıyla r=0,287 p=0,001 ve r=0,325 p<0,001).

Tablo 8. Kontrol ve hasta grupları için FGF21, VKİ, bel çevresi ve yaş arasındaki korelasyon

		VKİ	Bel Çevresi	Yaş
FGF21	R değeri	0,287**	0,325**	0,150
	P değeri	0,001	<0,001	0,093
VKİ	R değeri		0,855**	0,038
	P değeri		<0,001	0,672
Bel Çevresi	R değeri			0,041
	P değeri			0,650

**p<0,001 düzeyinde anlamlı



Şekil 15. Kontrol ve hasta gruplarında FGF21-VKİ saçılım ve korelasyon grafiği

FGF21 ile HbA1c arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,409$ $p<0,001$); FGF21 ile glukoz, insülin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0,363$ $p<0,001$, $r=0,291$ $p<0,001$, $r=0,395$ $p<0,001$).

Tablo 9. Kontrol ve hasta grupları için FGF21, HbA1c, glukoz ve insülin, HOMA-IR testleri arasındaki korelasyon

		HbA1c	Glukoz	İnsülin	HOMA-IR
FGF21	R değeri	0,409 **	0,363 **	0,291 **	0,395 **
	P değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
HbA1c	R değeri		0,557 **	0,309 **	0,478 **
	P değeri		<0,001	<0,001	<0,001
Glukoz	R değeri			0,124	0,374 **
	P değeri			0,164	<0,001
İnsülin	R değeri				0,951 **
	P değeri				<0,001

** $p<0,001$ düzeyinde anlamlılık

FGF21 ile kemik ALP arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,258$ $p=0,003$); osteokalsin ile P1NP ve CTX arasında pozitif yönde orta düzeyde (sırasıyla $r=0,509$ $p<0,001$, $r=0,537$ $p<0,001$); kemik ALP ile P1NP arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,423$ $p<0,001$), CTX ile pozitif yönde zayıf düzeyde ($r=0,257$ $p=0,004$); P1NP ile CTX arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r=0,561$ $p<0,001$).

Tablo 10. Kontrol ve hasta gruplarında FGF21 ile kemik yapım yıkım belirteçleri arasındaki korelasyon

		Osteokalsin	Kemik ALP	P1NP	CTX	ALP
FGF21	R değeri	-0,148	0,258**	0,104	0,104	,217**
	P değeri	0,099	0,003	0,245	0,243	0,014
Osteokalsin	R değeri		0,176*	0,509**	0,537**	-0,109
	P değeri		0,049	<0,001	<0,001	0,228
Kemik ALP	R değeri			0,423**	0,257**	0,738**
	P değeri			<0,001	0,004	<0,001
P1NP	R değeri				0,561**	0,147
	P değeri				<0,001	0,100
CTX	R değeri					0,028
	P değeri					0,758

* $p<0,05$ düzeyinde anlamlılık, ** $p<0,001$ düzeyinde anlamlılık

Çok Değişkenli Regresyon Analizi

FGF21 bağımlı değişken olarak seçilip, VKİ, HbA1c, HOMA-IR, osteokalsin, kemik ALP, P1NP, CTX, ALP, vitamin D parametreleri bağımsız değişken olarak belirlenip ileri doğru seçim yöntemi kullanılarak bir model oluşturulmuştur. Seçilen parametrelerden yalnızca HbA1c ve VKİ parametrelerinin FGF21 düzeylerine etkisi pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HbA1c için standardize beta katsayısı $0,416$ $p<0,001$, VKİ için standardize beta katsayısı $0,254$ $p=0,002$ 'dir.

5. TARTIŞMA

Obezite ve diyabetin insidans ve prevelansı, günümüz modern yaşam tarzının sebep olduğu faktörler nedeniyle her geçen sene ciddi oranda artmaktadır. Bu iki hastalığın doğrudan veya dolaylı olarak neden olduğu morbidite ve mortalite oranlarının ciddiyeti halk sağlığı uzmanlarına hastalık oluşmadan önleme yönünde tedbirler aldırırken, geriye kalan tıp camiasını da etkili bir tedavi bulma noktasında mesai harcamaya sevk etmektedir. Yaşam tarzı değişikliği, dengeli beslenme, diyet, fiziksel aktivite, iyi glisemik kontrol gibi unsurların obezite ve diyabetin prognozuna çok olumlu katkıları olduğu aşikar olsa da, maalesef hem ülkemizde hem de dünyada hastaların söz konusu kendi sağlıkları olsa bile ihmalkar davrandığı bir gerçektir. Bu durum ise araştırmacıları daha hızlı, kolay ve pratik tedavi seçenekleri keşfetmeye yöneltmektedir. Bu noktadan hareketle, genel olarak mitoz, farklılaşma, anjiyogenez, yara iyileşmesi gibi etkilere sahip olan fibroblast büyüme faktörü ailesinin atipik bir üyesi olan FGF21'in glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyici etkilerinin ilk kez 2005 yılında Kharitonkov ve arkadaşları tarafından gösterilmiş olması (74) bu sahada araştırma yapanlarca umut vadeden bir gelişme olarak izlenmiş ve bu adipokinin o dönemden günümüze değin aktif bir çalışma konusu olmasına sebebiyet vermiştir. FGF21'in deneysel olarak diyabetik ve obez hale getirilmiş hayvan çalışmalarında karaciğer yağlanmasını, trigliserit, LDL, açlık glukoz seviyelerini düşürücü, vücut ağırlığını azaltıcı, insülin duyarlılığını, HDL seviyelerini yükseltici etkilerinin gösterilmesi (75; 79; 81) yeni bir terapötik ajan seçeneği olarak diyabet ve obezite tedavisinde dikkatleri üzerinde toplamıştır. Ancak ilerleyen zamanlarda FGF21 tarafında işler umulduğu kadar iyi gitmemiştir. Transgenik yollarla veya bir vektör aracılığıyla veya ekzojen sentetik bir ajan olarak FGF21'in farelere sistemik olarak suprafizyolojik düzeylerde tatbik edilmesinin ardından arzu edilen metabolik etkilerine ek olarak kemik erimesine neden olduğunun gösterilmesi gelecek vadeden bu FGF ailesi üyesinin şöhretine gölge düşürmüştür (125; 126; 127). Literatürde FGF21'in sağlıklı insanlarda bu yan etkisini inceleyen oldukça sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, diyabetik ve obez hastalarda FGF21'in kemik metabolizması ile ilişkisine ışık tutmayı hedefleyen ilk araştırmadır.

Çalışmamıza katılanların yaş ortalamalarına baktığımızda kontrol grubunun 36,8, obez grubunun 34,2, obez+prediyabet grubunun 40,1, obez+diyabet grubunun ise 45,6

olduğunu görüyoruz. Bu durum ilk bakışta bir bias nedeni gibi gözükse de Amerikan Diyabet Derneği'nin Ocak 2019 tarihli "Diyabet bakımının tıbbi standartları" bir numaralı ekini (10) incelediğimizde bu durumun yıllar içerisinde obeziteden prediyabete, prediyabetten diyabete gidişin fizyolojik bir serüveni olduğunu görürüz. Zaten Amerikan Diyabet Derneği de ek risk faktörü olmayan bireyler için tip 2 DM için tarama yaşını 45 olarak belirlemiştir.

Hasta gruplarında VKİ değerleri ortalama 45 kg/m²'nin üzerinde bulunmuştur. Bu değer obezite sınıflamasında üçüncü derece yani morbid obez sınıfına denk gelmektedir (48). Obezitenin metabolik etkilerinin en üst düzeyde gözlemlenebileceği gruptur. Metabolik sendrom açısından bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması risk faktörü sayılmaktadır (128). Kontrol grubunda 78 cm, obez grubunda ortalama bel çevresi değeri 130 cm, obez+prediyabet grubunda 134 cm, obez+diyabet grubunda 129 cm olarak elde edilmiştir. Hasta gruplardaki bireylerin tamamı bu parametre açısından metabolik sendrom kriterlerinin içerisinde yer almıştır.

ADA'nın belirlediği prediyabet ve diyabet tanı kriterlerine uygun olarak (10), AKŞ seviyesi 126 mg/dL ve üzerinde, HbA1c değeri %6,5 üzerinde olan bireyler obez+diyabet grubunda; AKŞ 100-125 mg/dL arasında, HbA1c değeri %5,7-6,5 arasında olan bireyler obez+prediyabet grubunda, AKŞ 100 mg/dL'nin, HbA1c değeri %5,7 'nin altında olan bireyler ise kontrol ve obez gruplarında yer almıştır. Obez grubundan obez+diyabet grubuna doğru hastaların AKŞ ve HbA1c değerlerinde anlamlı bir artış mevcuttur. Diğer bir deyişle glisemik kontrolde ciddi bir kötüleşme söz konusudur.

HOMA indeksi (homeostasis model assessment) glukoz ve açlık insülin seviyelerini kullanarak insülin duyarlılığını ölçmeye yarayan bir metottur (129). HOMA-İR indeksinin 2,5'ten büyük çıkması insülin direnci olduğunu göstermektedir (129). İndeks ne kadar yüksek çıkarsa insülin direnci o kadar fazla demektir. Kontrol grubunda 1,77 (1,23-2,07), obez grubunda HOMA-İR değeri 3,76 (2,62-7,05), obez+prediyabet grubunda 5,23 (4,1-9,7), obez+diyabet grubunda 6,73 (4,21-11,2) olarak hesaplanmıştır. Literatürde HOMA-İR indeksinin insülin duyarlılığını, bozulmuş glukoz toleransını, pankreas beta hücre fonksiyonunu, metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişme riskini başarılı biçimde gösterdiğine yönelik birçok çalışma mevcuttur (130; 131; 132; 133; 134). Bizim çalışmamızda da kontrol

grubundan obez+diyabet grubuna doğru ilerlerken insülin direncinin aşikar biçimde arttığı gözükmemektedir.

Geleneksel olarak obezitenin kemik sağlığı için yararlı ve osteoporoza karşı koruyucu olduğu düşünülür (135; 136; 137). Mekanik yük, WNT/ β -Katenin yoluyla osteoblast ve osteosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarır, apoptozunu ise engeller (138). Ancak son çalışmalar aşırı yağ kütlesinin osteoporoza karşı koruyucu olmadığını, düşük kemik mineral yoğunluğu ve miktarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (139; 140; 141). Obezitede TNF- α , IL-6 gibi proinlamatuvar sitokinlerin üretimi artar (142). Bu sitokinler RANKL/RANK/OPG yolu vasıtasıyla kemik yıkımını artırır (143). Ayrıca adipositler ve osteoblastlar ortak multimezenkimal kök hücrelerden kök aldıkları için obezite farklılaşmayı adipogenez yönüne uyarırken, osteogenez yönüne engeller (144). Viljakainen ve arkadaşlarının yetişkin obez bireylerde yaş ve cinsiyet eşleştirmeli olarak gerçekleştirdikleri çalışmada hem P1NP, osteokalsin gibi kemik yapım belirteçleri hem de CTX, tartarat dirençli asit fosfataz gibi yıkım belirteçleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda da obez grubunda osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuşken diğer belirteçler açısından bir farklılık gözlenmemiştir.

Diyabetli bireylerde normal veya yüksek kemik mineral yoğunluğuna rağmen artmış kırık riski mevcuttur (146). Bunun nedenleri arasında diyabette kemik yapım hızında yavaşlama ve kemik yıkımında azalma ile karakterize düşük döngülü osteopeni, kemik mikromimarisinde değişiklikler, sürekli hiperglisemik durum, ileri glikasyon ürünlerinin birikmesi nedeni ile kollajen yapısında bozukluk, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma gibi nedenler yer alır (146). Diyabette kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin azaldığına yönelik iki meta-analiz rapor edilmiştir (147; 148). Kemik ALP düzeylerinin normal veya yüksek olduğunu, bunun da diyabette hipermineralize hale gelen kollajen kaynaklı olabileceğini önermişlerdir (147). Öte yandan bir diğer meta-analizde diyabetli bireylerde osteokalsin ve CTX düzeylerinin düşük olduğunu, diğer belirteçlerin diyabetik olmayan bireylerle farklılık göstermediğini göstermişlerdir (149). Bizim araştırmamızda da P1NP ve osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. CTX düzeyi göreceli olarak düşük bulunmuş olsa da istatistikî anlamlılığa ulaşmamıştır. Bir diğer yapım belirteci olan kemik ALP ise obez+diyabet grubunda diğer gruplardan farksız bulunmuştur. Diyabetlilerde görülen düşük kemik döngüsü, çalışmamızda ortaya çıkan kemik yapım

belirteçleri arasındaki korelasyonu (P1NP, OC ve CTX'in kendi aralarında karşılaştırıldıklarında benzer yönlerde hareket etmesini) açıklar niteliktedir. Çalışmamızın sonuçları genel olarak bu üç meta-analizle uyumlu çıkmış olsa da daha kesin sonuçlar için hastaların uzun süreler boyunca takip edildiği kohort tipi araştırmalara ihtiyaç vardır. Çünkü diyabetlilerde kemik yapım-yıkım belirteçleri ile ilgili yapılan kesitsel çalışmalarda yüksek heterojenite görüldüğü rapor edilmiştir (149).

Çalışmamızda FGF21 seviyeleri, obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 7). FGF21'in bazal düzeylerinin obez bireylerde yüksek olduğu, VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (150; 151; 152). Dushay ve arkadaşlarının nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan obez kadınlarda gerçekleştirdikleri çalışmada FGF21 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (150). Bunun nedenini FGF21'in baskın oranda üretildiği karaciğerde FGF21 mRNA ekspresyonunu artmış bulmaları ile ilişkilendirmişlerdir (150). Obez bireylerde farklı derecelerde hepatosteatoza rastlanması sık görülen bir durumdur. Fisher ve arkadaşları ise diyet ile obez hale getirilmiş farelerde yaptıkları deneyde endojen FGF21 seviyelerinin yüksek olduğunu göstermiş ancak bu durumun tıpkı obezlerde leptin direncinde olduğu gibi, bu adipokininin de kompensatuvar olarak ekspresyonunun arttığını ancak endojen etkilerine karşı direnç geliştiğini göstermişlerdir (153). Zhang ve arkadaşlarının fazla kilolu ve obez bireylerde ve farelerde yaptığı araştırmada FGF21 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (154). Ayrıca FGF21 seviyeleri trigliserit, insülin, adipozite ile pozitif; HDL ile negatif ilişkili bulunmuştur (154). FGF21 ile metabolik sendrom arasında bağımsız bir ilgiyi rapor etmişlerdir. Ek olarak *in vitro* ortamda fare kökenli 3T3-L1 adipositlerinde ve insan adipositlerinde FGF21'in farklılaşma bağımlı bir ekspresyon artışı gerçekleştirdiğini ortaya koymuşlardır. Obez hale getirilmiş farelerde hem karaciğer hem de adipoz dokuda FGF21 mRNA ekspresyonunun zayıf gruba oranla önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Ayrıca insanlarda cilt altı yağ dokusunun dolaşımdaki FGF21 konsantrasyonu ile iyi korele olduğu bulunmuştur (154). Zhang ve arkadaşları da bu adipokinin insanlarda obezitenin metabolik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu ve obez bireylerde paradoksik yüksekliğinin kompensatuvar bir cevap veya bir direnç mekanizması ile açıklanmasının mümkün olabileceğini bildirmişlerdir (154). Bizim çalışmamızda da obez grubunun kontrol grubuna göre trigliserit, insülin HOMA-IR seviyelerinin yüksek, HDL seviyesinin düşük çıkması, VKİ ile FGF21 seviyelerini korele bulmuş olmamız yukarıdaki araştırmalar ile uyumlu olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda obez+diyabetik hasta grubunda FGF21 seviyesi, obez grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 7). FGF21 düzeylerinin obez+diyabet grubunda obez gruba nazaran daha yüksek olması, aslında bu hastalıkların birbirinin devamı niteliğinde olması sonucu olabilir. Tip 2 DM vakalarının %85,2'si aşırı kilolu veya obezdir (155). Aradaki fark, hastalıkla geçirilen yıl sayısının artması, insülin direncinin artarak aşikar insülin yetmezliğine dönüşmesi, komplikasyonların ilerlemesi ile prognozun kötüye gitmesi ile ilgilidir. Çalışmamızda diyabet grubunda, HOMA insülin direnci indeksi, trigliserit ve HbA1c seviyeleri obez grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Chavez ve arkadaşlarının obez ve tip 2 DM tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada FGF21 düzeylerini obez kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve açlık insülin seviyesi ile VKİ açısından iyi korele bulmuşlardır (156). Tip 2 DM'nin FGF21 direnci ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (157; 158; 159). Diyabetik hale getirilmiş farelerde FGF21'in glukoz metabolizmasını iyileştirici etkisinin doğal tip farelere oranla azaldığı gösterilmiştir (160). Literatürde genel olarak diyabetlilerde FGF21 düzeyleri obezlere kıyasla yüksek bulunsada bu durumla tutarlılık göstermeyen yayınlar da mevcuttur (151; 161). Mraz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 DM hastalarının FGF21 düzeyleri obez grubuna göre kıyaslandığında göreceli olarak yüksek bulunsada istatistikî bakımdan farksız bulunmuştur (151).

İlk kez 2011 yılında Wei ve arkadaşları FGF21'in kemik metabolizması ile olan ilişkisini inceleyen bir hayvan çalışmasını ortaya koymuşlardır (162). Bir grup farede transgenik yolla FGF21 düzeyleri beş kat yükseltilmiş, diğer bir grup farede dört ay boyunca sentetik FGF21 enjeksiyonu ile FGF21 konsantrasyonları yükseltilmiştir. Farelerin kemik kütlelerinde ciddi bir azalma gözlediklerini, FGF21 geni susturulmuş hayvan grubunda ise yüksek kemik kütlesi fenotipi gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (162). Dört ay boyunca yüksek yağlı diyetle beslenip kısa süreli FGF21 tedavisi alan farelerde plasebo grubuna göre kemik yapım belirteci P1NP %35 düşük, kemik yıkım belirteci CTX %54 yüksek saptanmıştır. Genetik olarak FGF21 geni susturulmuş fare grubunda P1NP seviyesi %152 daha yüksek, CTX seviyesi %45 daha düşük bulunmuştur (162). Bizim çalışmamızda da FGF21 seviyesinin en yüksek olduğu obez+diyabet grubunda P1NP seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük olarak ölçülmüştür.

Diyabet tedavisinde PPAR- γ agonisti özelliği ile insülin duyarlılığını artıran rosiglitazone grubu ilaçların yan etki olarak kemik erimesi yaptığı uzun süredir bilinmektedir (163; 164; 165). Dutchak ve arkadaşları FGF21'in hangi sinyal mekanizmaları ile kemik metabolizmasına etki ettiğini araştırdıkları çalışmada şu sonuçları elde etmişlerdir: FGF21 peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR- γ) aktivitesini güçlendirmek suretiyle kemik iliği mezenşimal kök hücrelerinde osteoblastogenezi engellerken, adipogenezi uyardığını görmüşlerdir (166). Ayrıca FGF21 geni susturulmuş farelerin rosiglitazone grubu ilaçların kemik erimesi etkisinden korunduğunu göstermişlerdir.

Wang ve arkadaşları ise farklı bir yolağın kemik erimesini tetiklediğini rapor etmişlerdir (167). Farelerde yüksek FGF21 ekspresyonunun insülin benzeri büyüme faktörü bağlama proteini 1 (IGFBP-1) salınımını arttırdığını, IGFBP-1'in osteoklast prekürsörü β 1 integrine bağlanarak RANKL-aracılı ERK fosforilasyonunu ve NFATc1 aktivasyonuna neden olarak osteoklastogenezi ve kemik erimesine sebep olduğunu göstermişlerdir (167).

Bu yayınların ardından ilk kez 2013 yılında Lee ve arkadaşları FGF21'in bu zararlı etkisinin sağlıklı insanlarda kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine etki edip etmediğini incelemişlerdir (168). Çalışma sonucunda sağlıklı kadınların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile endojen FGF21 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu durumun da kemik ve adipoz doku arasındaki parakrin etkileşimlere bağlı olabileceğini söylemişlerdir. Ayrıca *in vitro* bir çalışmada FGF21'in bir osteojenik büyüme faktörü olan BMP-2 ile transkripsiyonunu ve osteogenezi artırdığının gösterilmiş olması (169) bu araştırmayı destekler niteliktedir. Bu araştırmanın ardından Hao ve arkadaşları bu çalışmanın bir benzerini daha büyük bir örneklem kullanarak gerçekleştirmiştir. Cinsiyet farkı olmaksızın FGF21 düzeyleri ile kalça kemik mineral yoğunluğu ölçümleri arasında ters bir ilişki saptamışlardır (170).

Literatürde insanlarda FGF21'in kemik metabolizması üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar arasında bir tutarlılık gözükmemektedir. Çalışmamızda FGF21 üzerinden gerçekleştirdiğimiz çok adımlı regresyon analizinde, VKİ indeksi ve HbA1c parametrelerinin FGF21 düzeylerini pozitif yönde anlamlı derecede etkilemesi literatür ile uyumluyken (150; 151; 152), kemik yapım yıkım belirteçleri ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız obez, prediyabetik obez ve diyabetik obez hastalarda FGF21 düzeylerinin kemik yapım ve yıkım belirteçleri ile ilişkisini inceleyen ilk araştırma olmuştur. Sonuç olarak; FGF21 düzeyleri kontrol grubu, obez, prediyabetik obez ve diyabetik obez gruplarında sıralı ve anlamlı bir yükseklik göstermiştir. Obez ve diyabetik hastalarda kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin ve P1NP kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, hasta ve kontrol sayısının yetersiz olması, araştırma tipinin kesitsel olması, hastaların aşırı vücut ağırlığından dolayı kemik mineral yoğunluğunun ölçülememiş olması gibi durumlar yer almıştır. FGF21 ile kemik yapım yıkım belirteçleri arasındaki ilişkinin daha net biçimde ortaya konması için hastaların uzun süreler takip edileceği kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçay N, et al. (Eds) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017.
2. Ritu Lakhtakia: The History of Diabetes Mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013 Aug; 13(3): 368–370.
3. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> Erişim tarihi: 02.06.2019.
4. Melissa Sattley. The History of Diabetes. Erişim: <https://www.diabeteshealth.com/the-historyof-diabetes/> Erişim tarihi:08.01.2019.
5. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Populationbased study of Diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002 Sep;25 (9):1551-6.
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turks.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı 2015- 2020, Yayın no: 816, Ankara, 2014.
8. Satman İ, Yılmaz T, Çakır B, Sargın M: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu: Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Rehberi, Ankara 2017.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34(Suppl 1):S62–S69.
10. American Diabetes Association’s Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care 2018;42(Suppl. 1):S1–S194.
11. American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; Classification and Diagnosis of Diabetes: 40(Supplement 1): S11-S24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>.

12. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8th edition, 2017.
<https://www.idf.org/elibrary/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
13. Kohei KAKU: Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy, JMAJ 53(1): 41– 46, 2010.
14. Richard E. Pratley: The Early Treatment of Type 2 Diabetes. Am J Med. 2013 Sep;126(9 Suppl 1): S2-9.
15. Steven E Kahn, Mark E Cooper, Stefano Del Prato: Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014 Mar 22;383(9922):1068- 83.
16. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo (editors): Harrison's Principles of Internal Medicine, 19. editions. 2015; s2417-2430.
17. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in medicare-covered patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(7):634–43.
18. Milczarczyk A, Franek E. Osteoporosis and bone fractures in patients with diabetes mellitus. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna. 2008;8(2):63–7.
19. Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis—cause for concern? Bone Res. 2014;5(Article 53):1.
20. Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43(1):233–43.
21. Cunha JS, Ferreira VM, Maquigussa E, Naves MA, Boim MA. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function in vitro. Cell Tissue Res. 2014;358(1):249– 56.
22. Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. J Cell Biochem. 2006;99(2):411–24.
23. Weinberg E, Maymon T, Weinreb M. Ages induce caspase-mediated apoptosis of rat bmscs via TNF-alpha production and oxidative stress. J Mol Endocrinol. 2014;52(1):67.

24. Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, Nuti R. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(9):683–90.
25. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: A possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2010;21(2):195–214.
26. Fulzele K, DiGirolamo DJ, Liu Z, Xu J, Messina JL, Clemens TL. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *J Biol Chem*. 2007;282(35):25649–58.
27. Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and pi3k in mg-63 cells. *Cell Biochem Funct*. 2010;28(4):334–41.
28. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-i is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2011;22(4):1191–8.
29. Klein GL. Insulin and bone: Recent developments. *World J Diabetes*. 2014; 5(1):14–6.
30. Pun KK, Lau P, Ho PW. The characterization, regulation, and function of insulin receptors on osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. *J Bone Miner Res*. 1989;4(6):853–62.
31. Ikeda K, Matsumoto T, Morita K, Yamato H, Takahashi H, Ezawa I, Ogata E. The role of insulin in the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis by parathyroid hormone in rats. *Endocrinology*. 1987;121(5):1721–6.
32. Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: The diabetic bone: A cellular and molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(1):16–32.
33. Wang A, Midura RJ, Vasanji A, Wang AJ, Hascall VC. Hyperglycemia diverts dividing osteoblastic precursor cells to an adipogenic pathway and induces synthesis of a hyaluronan matrix that is adhesive for monocytes. *J Biol Chem*. 2014;289(16):11410–20.
34. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1196–200.

35. Kasukawa Y, Miyakoshi N, Mohan S. The anabolic effects of GH/IGF system on bone. *Curr Pharm Des.* 2004;10(21):2577–92.
36. Zhang Y, Papasian CJ, Deng HW. Alteration of vitamin D metabolic enzyme expression and calcium transporter abundance in kidney involved in type 1 diabetes-induced bone loss. *Osteoporos Int.* 2011;22(6):1781–8.
37. Verhaeghe J, van Herck E, Bouillon R. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. 1990;39(4):477–82.
38. Hampson G, Evans C, Petitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, Ralston SH. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1998;41(11):1314–20.
39. Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G, Mallon J, Avioli LV. Alterations in circulating vitamin d metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(6):1154–9.
40. McCabe L, Zhang J, Raetz S. Understanding the skeletal pathology of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2011;21(2):187–206.
41. Motyl KJ, McCauley LK, McCabe LR. Amelioration of type 1 diabetes-induced osteoporosis by parathyroid hormone is associated with improved osteoblast survival. *J Cell Physiol.* 2012;227(4):1326–34.
42. Lozano D, de Castro LF, Dapia S, Andrade-Zapata I, Manzarbeitia F, Alvarez-Arroyo MV, Gomez-Barrena E. Role of parathyroid hormone-related protein in the decreased osteoblast function in diabetes-related osteopenia. *Endocrinology.* 2009;150(5):2027–35.
43. Hamann C, Morlock MM, Gunther KP, Bornstein SR, Gluer CC, et al. Effects of parathyroid hormone on bone mass, bone strength, and bone regeneration in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology.* 2014;155(4):1197–206.
44. Meertens R, Strain WD, Knapp KM. A review of the mechanisms, diagnosis and preventative treatment of osteoporotic fragility fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab.* 2015;5(1-2):157–62.

45. Demmler K, Otte P, Bartl R, Burkhardt R, Frisch B, Jahn A. Osteopenia, marrow atrophy and capillary circulation. Comparative studies of the human iliac crest and 1st lumbar vertebra. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1983;121(3):223–7.
46. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, Paul M. Effect of rosiglitazone metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):134–42.
47. Schwartz AV. Tzds and bone: A review of the recent clinical evidence. *PPAR Res.* 2008;2008:297893.
48. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim tarihi:09.01.2019.
49. Panuganti KK, Lenehan CP. Obesity. [Updated 2017 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun.
50. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması, 2016, Erişim: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>, Erişim tarihi: 09.01.2019 .
51. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014- 2017), 3. Basım, Ankara 2013.
52. Adela Hruby, Frank B. Hu: The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015 Jul;33(7):673-89.
53. Bray G A. Risks and pathogenesis of obesity. *Meat Science* 2005; 71: 2–7.
54. Satman İ, Yumuk VD, Erem C, Akalın S, Bayram F, Bahçeci M, Araz M, Sönmez A, Peker Y, Küçükdönmez Ö (Eds): Obezite Tanı, Tedavi ve Kılavuzu. 5. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017.
55. Xavier Pi-Sunyer: The Medical Risks of Obesity. *Postgrad Med.* 2009 Nov;121(6):21-33. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2074.
56. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122(7):481–486.

57. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity and fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994; 17:961–969.
58. Despres JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol*. 1991; 2:5–15.
59. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu.
http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf adresinden 09.01.2019 tarihinde erişildi.
60. De Laet C, Kanis JA, Oden A et al (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int England* 16:1330–1338.
61. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R et al (2011) Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med United States* 124:1043–1050.
62. Cao JJ, Sun L, Gao H: Diet-Cao JJ, Sun L, Gao H: Diet-induced obesity alters bone remodeling leading to decreased femoral trabecular bone mass in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1192(1):292-297.
63. Halade GV, Rahman MM, Williams PJ, Fernandes G: High fat diet-induced animal model of age-associated obesity and osteoporosis. *J Nutr Biochem*.
64. Lauren K. King, Lyn March, and Ananthila Anandacoomarasamy: Obesity & osteoarthritis, *Indian J Med Res*. 2013 Aug; 138(2): 185–193.
65. Rosário Monteiro and Isabel Azevedo, “Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome,” *Mediators of Inflammation*, vol. 2010, Article ID 289645, 10 pages, 2010.
66. Cao Jay. Effects of obesity on bone metabolism. *J. Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2011; 6:30-37.
67. Ornitz DM, and Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001; 2:3005.
68. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. *Endocr J*. 2008; 55:23-31.

69. Adams AC, Coskun T, Raches DW, et al. 2012. Fundamentals of FGF19 & FGF21 action in vitro and in vivo. PLOS ONE 7:e38438.
70. Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, Oki J, Koyama Y, Kimura M, Asada M, Komi-Kuramochi A, Oka S, Imamura T. Beta Klotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through (FGFR) 1c and FGFR3c. Mol Endocrinol 2008; 22:1006-1114.
71. Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Goetz R, Eliseenkova AV, Mohammadi M, Kuro-o M. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:7432–7437 .
72. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, Nakagawa S, Sekine. Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein. Mech Dev 2000; 98:115–119 .
73. Badman MK, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. Cell Metab 2007; 5:426–437.
74. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ. FGF-21 as a novel metabolic regulator. J Clin Invest 2005;115:1627–1635. .
75. . Lundasen T, Hunt MC, Nilsson LM, et al. PPAR α is a key regulator of hepatic FGF21. Biochem Biophys Res Commun 2007;360:437–40.
76. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. Cell Metab 2007;5:426–37.
77. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. Cell Metab 2007; 5:415–425.

78. Dostalova I, Haluzikova D, Haluzik M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2009; 58:1-7.
79. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitononkov A, Köster A. 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; 55:2470–2478.
80. Uonaga T, Toyoda K, Okitsu T, Zhuang X, Yamane S, et al. 2010. FGF-21 enhances islet engraftment in mouse syngeneic islet transplantation model. *Islets* 2:247–51.
81. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009; 58:250–259.
82. Kharitononkov 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; 148:774–781.
83. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009; 8:235-253.
84. Boskey AL, Robey PG. The Composition of Bone. In: Rosen CJ, Bouillon R, Co. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Eighth ed: John Wiley & Sons; 2013. p. 49-56.
85. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev*. 1986;7(4):379-408.
86. Seeman E. From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone. *J Bone Min Res* 1997;12: 1–13.
87. Garnero P, Delmas PD. Clinical usefulness of markers of bone remodelling in osteoporosis. In: Meunier PJ, editor. *Osteoporosis: diagnosis and management*. London: Martin Dunitz; 1998. p. 79–101.

88. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2294–2302.
89. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 3):S151–S156.
90. Matthew B. Greenblatt¹, Joy N. Tsai², and Marc N. Wein². Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease *Clin Chem*. 2017 February ; 63(2): 464–474.
91. Anh DJ, Dimai HP, Hall SL, Farley JR. Skeletal alkaline phosphatase activity is primarily released from human osteoblasts in an insoluble form, and the net release is inhibited by calcium and skeletal growth factors. *Calcif Tissue Int* 1998;62:332-40.
92. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover, biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporos Int*. 2000;11(Suppl6):S18–29.
93. Lian JB, Stein GS. Development of the osteoblast phenotype: molecular mechanisms mediating osteoblast growth and differentiation. *Iowa Orthop J* 1995;15:118-40.
94. Johnson KA, Hessle L, Vaingankar S, et al. Osteoblast tissue-nonspecific alkaline phosphatase antagonizes and regulates PC-1. *Am J Physiol* 2000;279(4):R1365–R1377.
95. Price PA, Lothringer JW, Baukol SA, Hari Reddi A. Developmental appearance of the vitamin K-dependent protein of bone during calcification. Analysis of mineralizing tissues in human, calf, and rat. *J Biol Chem*. 1981;256:3781–3784.
96. Oury F, Sumara G, Sumara O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell*. 2011; 144:796–809.
97. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*. 2010; 142:296–308.
98. Oury F, Khrimian L, Denny CA, et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. *Cell*. 2013; 155:228–241.
99. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*. 2017;63(2):464-474.

100. Delmas PD, Demiaux B, Malaval L, et al. Serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein in primary hyperparathyroidism and in malignant hypercalcemia. Comparison with bone histomorphometry. *J Clin Invest.* 1986; 77:985–991.
101. Rosenquist C, Qvist P, Bjarnason N, Christiansen C. Measurement of a more stable region of osteocalcin in serum by ELISA with two monoclonal antibodies. *Clin Chem.* 1995; 41:1439–1445.
102. Garnero P, Grimaux M, Demiaux B, et al. Measurement of serum osteocalcin with a human-specific two-site immunoradiometric assay. *J Bone Miner Res.* 1992;7(12):1389-1398.
103. Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:792–801.
104. Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. *Clin Biochem.* 2012;45:920–7.
105. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54:188–96.
106. Alvarez L, Peris P, Pons F, Guan~abens N, Herranz R, Monegal A, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget’s disease activity. *Arthritis Rheum.* 1997;40:461–8.
107. Vasikaran SD, Chubb SP, Ebeling PR, et al. Harmonised Australian reference intervals for serum PINP and CTX in adults. *Clin Biochem Rev* 2014;35(4):237–242.
108. Koivula M-K, Ruotsalainen V, Björkman M, et al. Difference between total and intact assays for N-terminal propeptide of type I procollagen reflects degradation of propeptide. *Ann Clin Biochem.* 2010; 47:67–71.
109. Lombardi G, Lanteri P, Colombini A, Banfi G. Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:771–89.

110. Hlaing TT, Compston E. Biochemical markers of bone turnover uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51:189–202.
111. Hallen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Vaananen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1337–45.
112. Kwansa AL, de Vita R, Freeman JW. Mechanical recruitment of N- and C-crosslinks in collagen type I. *Matrix Biol.* 2014;34:161–9.
113. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaoibh R, Risteli J, Borel O, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res.* 2003;18:859–67.
114. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22:391–420.
115. Baxter I, Rogers A, Eastell R, Peel N. Evaluation of urinary N-telopeptide of type I collagen measurements in the management of osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2013;24:941–7.
116. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994;40:2022-5.
117. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009;24(4):561–574.
118. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaoibh R, Risteli J, Borel O, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res.* 2003; 18:859–67. [PubMed: 12733725].
119. Jensen CH, Hansen M, Brandt J, et al. Quantification of the N-terminal propeptide of human procollagen type 1 (P1NP): Comparison of ELISA and RIA with respect to different molecular forms. *Clin Chim Acta* 1998;269(1):31-41.

120. Brandt J, Krogh TH, Jensen CH, et al. Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type 1 in relation to assay technology. Clin Chem 1999;45(1):47-53.
121. Te Koppele JM. European patent application, EP 0829724A1. Europäisches Patentamt, Bulletin 1998/12
122. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from Cterminal telopeptides of type I collagen. Clin Chem 1998;44(11):22.
123. Christgau S, Rosenquist C, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products from type I collagen C-telopeptides. Clin Chem 1998;44(11):2290-2300.
124. Pundir CS, Chawla S (2014) Determination of glycated hemoglobin with special emphasis on biosensing methods. Anal Biochem 444: 47-56.
125. W. Wei, P.A. Dutchak, X.D. Wang, X.S. Ding, X.Q. S.A. Kliewer, Y.H. Wan, Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Proc. Natl. Acad.Sci. USA 109(8), 3143–3148 (2012).
126. X. Wang, W. Wei, J.Y. Krzeszinski, Y. Wang, Y. Wan, A liverbone endocrine relay by IGFBP1 promotes osteoclastogenesis and mediates FGF21-induced bone resorption. Cell. Metab. 22(5),811–824 (2015).
127. Charoenphandhu N, Suntornsaratoon, Wang X, Chattipakorn S (2016) Fibroblast growth factor-21 restores insulin sensitivity but induces aberrant bone microstructure in obese insulin-resistant rats. J Bone Miner Metab.doi: 10.1007/s00774-016-0745-z.
128. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009;2(5-6):231–237. doi:10.1242/dmm.001180.
129. Matthews D.R, Hosker J.P, Rudenski A.S. HOMA: insülin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in men, Diabetologia 28 (1985) 412-419.

130. A. G. Tabak, M. Jokela, T. N. Akbaraly, "Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study," *Lancet*, vol. 373, no 373, no. 9682, pp. 2215–2221, 2009.
131. Hulman A, Simmons RK, Brunner EJ, Witte DR, Færch K, Vistisen D, Ikehara S, Kivimaki M, Tabák AG. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion in South Asian and white individuals before diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal analysis from the Whitehall II cohort study, *Diabetologia*, vol. 60, no. 7, pp. 1252–12.
132. Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX, Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age. *EPIRCE cross-sectional study. BMC Endocr Disord* 2013;13:47.
133. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* 2015;9:380-5.
134. C. H. Lee, A. Z. L et al., "Optimal cut-offs of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) to identify dysglycemia and type 2 diabetes mellitus: a 15-year prospective study in Chinese," *PLoS One*, vol. 11, no. 9, article e0163424, 2016. .
135. Kopelman PG: Obesity as a medical problem. *Nature* 2000, 404(6778):635-643.
136. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TMT, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—A key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 45–51.
137. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S: Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *The American journal of clinical nutrition* 2005, 82(5):923-934.
138. Bonewald LF, Johnson ML: Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008, 42(4):606-615.
139. Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM: Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24(5):627-632.

140. Blum M, Harris SS, Must A, Naumova EN, Phillips SM, Rand WM, DawsonHughes B: Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2003, 73(1):27-32.
141. 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. *Am J Clin Nutr* 2007, 86(5):1530-1538.
142. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews* 2002, 23(1):90-119.
143. Khosla S: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001, 142 (12) : 5050-5055.
144. Rosen CJ, Bouxsein ML: Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2(1):35-43.
145. Viljakainen H, Ivaska KK, Paldánus P, et al. Suppressed bone turnover in obesity: a link to energy metabolism. A case-control study. 2014; Jun 99(6):2155–2163.
146. Sealand R, Razavi C, Adler RA (2013) Diabetes mellitus and osteoporosis. *Curr Diab Rep* 13:411–418.
147. Starup-Linde J, Vestergaard P (2016) Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus—a systematic review. *Bone* 82:69–78.
148. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL 2017) Mechanisms in endocrinology: diabetes mellitus, a state of low bone turnover—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 176:R137–R157.
149. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard Vestergaard patients—a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int* 25:1697–1708.
150. Dushay JR, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, et al. 2010. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 139:456–63.

151. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, et al. 2009. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin. Endocrinol.* 71:369–75.
152. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Gomez-Perez FJ, et al. 2010. Daily physical activity, fasting glucose, uric acid, and body mass index are independent factors associated with serum fibroblast growth factor 21 levels. *Eur. J Endocrinol.* 163:469–77.
153. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitononkov A, et al. 2010. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 59:2781–89.
154. Zhang X, Yeung DC, KarpisekM, StejskalD, Zhou ZG, et al. 2008. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 57:1246–53.
155. MS Eberhardt, C Ogden, B Cadwell et al. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes USA, 1988–1994 and 1999–2002. 2004;53(45):1066–1068.
156. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F. 2009. 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* 32:1542–46.
157. Kharitononkov A. FGFs and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 805–810.
158. Kharitononkov A, Shanafelt AB. Fibroblast growth factor-21 as a therapeutic agent for metabolic diseases. *BioDrugs* 2008; 22: 37–44.
159. Jody D, Patricia CC, Gosala SG, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 456–463.
160. Berglund ED, Li CY, Bina HA, et al. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. *Endocrinology* 2009; 150: 4084–4093.
161. Chen WW, Li L, Yang GY, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with Type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2008;116, 65–68.

162. Wei W, Dutchak PA, Wang X et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3143-8.
163. Grey A (2009) Thiazolidinedione-induced skeletal fragility—mechanisms and implications. *Diabetes Obes Metab* 11:275–284.
164. Ali AA, et al. (2005) Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 146:1226–1235.
165. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M (2004) Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR γ agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 75:329–337.
166. Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Yu RT, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Fibroblast Growth Factor-21 Regulates PPAR γ Activity and the Antidiabetic Actions of Thiazolidinediones. *Cell*. 2012; 148:556–567. [PubMed: 22304921].
167. X. Wang, W. Wei, J.Y. Krzeszinski, Y. Wang, Y. Wan, A liver-bone endocrine relay by *igfbp1* promotes osteoclastogenesis and mediates *fgf21*-induced bone resorption. *Cell. Metab.* 22(5), 811–824 (2015).
168. P. Lee, J. Linderman, S. Smith, R.J. Brychta, R. Perron, C. Idelson, C.D. Werner, K.Y. Chen, F.S. Celi, Fibroblast growth factor21 (FGF21) and bone: is there a relationship in humans? *Osteoporos Int.* 24(12), 3053–3057 (2013).
169. Ishida K, Haudenschild DR (2013) Interactions between FGF21 and BMP-2 in osteogenesis. *BiochemBiophys Res Commun* 432(4):677–682.
doi:10.1016/j.bbrc.2013.02.019.
170. Hao RH, Gao JL, Li M, Huang W, Zhu DL, Thynn HN, Dong SS and Guo and Guo Y: Association between fibroblast growth factor 21 and bone mineral density in adults. *Endocrine* 59: 296-303, 2018.

Ek-1 Etik kurul onamı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.488
	PROJE ADI	Diyabetik ve Morbid Obez Hastalarda Serum Fgf-21 Düzeylerinin Kemik Yapım Ve Yıkım Belirteçleri İle İlişkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Önder ŞIRIKÇI

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 13.07.2018
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katilimci, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	ofr
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	Atilla
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	* Var * Yok	☐ Evet * Hayır	

Ek-2 Özgeçmiş

1. ÖZGEÇMİŞ

1.1 ADI SOYADI: Erhan ÜNER

1.2 DOĞUM TARİHİ, YERİ: 26.03.1987, Nevşehir

MEDENİ DURUMU: Evli

1.3 EĞİTİMİ:

1.3.1 Lisans öncesi: Nevşehir Anadolu Öğretmen Lisesi (2001 -2005)

1.3.2 Tıp öğrenimi: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007 -2013)

1.3.3 Uzmanlık: Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanlığı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı (2014-2015), Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı (2015 -2019)

1.4 ÇALIŞTIĞI KURUMLAR :

2013-2014 Zorunlu Hizmet Yükümlüsü ; Ordu Korgan Toplum Sağlığı Merkezi

2014-2015 Araştırma Görevlisi ; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

2015-2019 Araştırma Görevlisi ; Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

1.5 ÜYESİ OLDUĞU MESLEK KURULUŞLARI:

Türk Biyokimya Derneği İstanbul Şubesi