



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Metabolik Sağlıklı ve Sağlıksız Obezitelilerde
Kahverengi Yağ Doku İlişkili Hormon Düzeylerinin
Karşılaştırılması**

Doktora Tezi

Hacer Hicran Mutlu

Temmuz 2023



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Metabolik Sağlıklı ve Sağlıksız Obezitelilerde
Kahverengi Yağ Doku İlişkili Hormon Düzeylerinin
Karşılaştırılması**

Doktora Tezi

Hacer Hicran Mutlu

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu

Temmuz 2023

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Hacer Hicran Mutlu tarafından hazırlanan 'Metabolik Sağlıklı ve Sağlıksız Obezitelilerde Kahverengi Yağ Doku İlişkili Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması' başlıklı bu Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Aytekin Oğuz
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Banu Mesci
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Doç. Dr. Memet Taşkın Egici
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. Hanife Şerife Aktaş
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 19/07 / 2023

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığında yazılan bu tezin Vancouver yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu

Etik İlkeler Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Hacer Hicran Mutlu

ÖZET

Metabolik Sağlıklı ve Sağlıksız Obezitelilerde Kahverengi Yağ Doku İlişkili Hormon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Mutlu, Hacer Hicran

Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu

2023

GİRİŞ VE AMAÇ: Bazı obeziteli bireyler, obeziteden kaynaklanan advers olaylardan korunabilmekte ve metabolik olarak sağlıklı kalabilmektedir. Kahverengi yağ dokusunun metabolizma üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Yapılan kahverengi yağ dokusu transplantasyon çalışmalarında, bu olumlu etkilerinin, bu dokudan salgılanan bazı batokinlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın amacı, eşit miktarda ve dağılımda yağ dokusuna sahip, metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli bireyler arasında kahverengi yağ dokusundan salgılanan neuregulin 4, fibroblast büyüme faktörü 21 ve irisin düzeyleri arasında fark olup olmadığının araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Metabolik sendrom kriterlerinden bel çevresi artışı dışında herhangi bir metabolik sendrom kriterine sahip olmayan katılımcılar, metabolik sağlıklı obeziteli, bu kriterlerden herhangi birine sahip olanlar ise metabolik sağlıksız obeziteli olarak tanımlandı. Katılımcıların sosyodemografik özellikler, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar ölçümleri dosyalarından alındı. İrisin, fibroblast büyüme faktörü 21 ve neuregulin 4 ölçümü için kan alındı.

BULGULAR: Metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli gruplar arasında yaş ve cinsiyet, vücut kütle indeksi, kilo, total vücut yağı, vücut kası, yağsız vücut kütlesi, sıvı kütlesi, kemik kütlesi, yağ ve kas dağılımı, bel ve kalça çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. İki grup arasında irisin, neuregulin 4 ve fibroblast büyüme faktörü 21 düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. İrisinin vücut kütle indeksi, yağ yüzdesi ve ekstremitelerdeki yağ kütlesi ile ters yönde anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Katılımcılar metabolik fenotiplerine göre ayrı ayrı incelendiğinde, metabolik sağlıklı grupta irisin ile sol bacak yağ kütlesi arasında ters yönlü zayıf sağ ve sol kol yağ kütlesi arasında da ters yönlü zayıf ilişki olduğu gösterilmiştir. Metabolik sağlıklı grupta ise yağ yüzdesi ile irisin arasında ters ilişki görülmüştür.

SONUÇ: Çalışmamızda metabolik sağlıklı ve sağlıklı obeziteli kişiler arasında irisin, FGF21 ve NRG4 düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Bu nedenle metabolik sağlık üzerine bu hormonların etkisi olmadığı düşünülebilir, fakat literatürde yapılan çalışmalar arasında farklılıkların olması, bu hormonlar ve metabolik sağlık arasındaki ilişkinin çok karmaşık olduğunu, başta genetik faktörler olmak üzere birçok faktörün bu ilişkide etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Obezite, Metabolik sağlık, Kahverengi yağ dokusu, İrisin, Fibroblast büyüme faktörü 21, Neuregulin 4

ABSTRACT

The Comparison of Brown Fat Related Hormones in Metabolically Healthy and Unhealthy People with Obesity

Mutlu, Hacer Hicran

Ph. D. Thesis, Department of Nutrition and Metabolism

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu

2023

INTRODUCTION AND AIM: Some obese individuals can be protected from adverse events arising from obesity and remain metabolically healthy. Brown adipose tissue, which has been shown to have positive effects on metabolism, is also one of the most popular research topics of recent times. In brown adipose tissue transplantation studies, it was thought that the positive effects of brown adipose tissue on metabolism may be due to some batokines secreted from this tissue. The aim of our study is to investigate whether there is a difference between the levels of neuregulin 4, fibroblast growth factor 21 and irisin secreted from brown adipose tissue between individuals with metabolically healthy and unhealthy obesity with equal amount and distribution of adipose tissue.

MATERIAL and METHODS: Participants who did not have any metabolic syndrome criteria other than increase in waist circumference, which is one of the metabolic syndrome criteria, were defined as metabolic healthy obese, and those with any of these criteria were defined as metabolic unhealthy obesity. Sociodemographic characteristics, anthropometric measurements and laboratory measurements of the participants were recorded from their files. Blood was drawn for measurement of irisin, neuregulin 4, fibroblast growth factor 21.

RESULTS: There was no statistically significant difference between metabolic healthy and unhealthy obesity groups in terms of age and gender, body mass index, weight, total body fat, body muscle, lean body mass, fluid mass, bone mass, fat and muscle distribution, waist and hip circumference. There was no statistically significant difference between the irisin, NRG4 and FGF21 levels between these two groups. It was determined that irisin had a significant inverse relationship with body mass index, fat percentage and fat mass in the extremities. When the participants were examined separately according to their metabolic phenotypes, it was shown that there was an inversely weak relationship between irisin and left leg fat mass in the metabolic unhealthy group and a weak inverse relationship between right and left arm fat mass. In the metabolically healthy group, an inverse relationship was observed between the percentage of fat and irisin.

CONCLUSION: In our study, no difference was found between irisin, FGF21 and NRG4 levels between metabolically healthy and unhealthy obesity. For this reason, it can be thought that these hormones do not have an effect on metabolic health, but the differences between studies in the literature suggest that the relationship between these hormones and metabolic health is very complex, and that many factors, especially genetic factors, may be effective in this relationship.

Keywords: Obesity, metabolic health, brown adipose tissue, irisin, FGF21, NRG4

TEŞEKKÜR

Doktoraya başlamamda en önemli motivasyonum olan, doktora süreci boyunca sadece akademik değil aynı zamanda hayatla ilgili bilgi ve birikimini aktaran, bize her anlamda mentörlük yapan, hayatım boyunca minnetle hatırlayacağım çok saygıdeğer anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aytekin Oğuz’a teşekkür ederim.

Tezimin konusunun belirlenmesinden bitimine kadar her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu’ya teşekkür ederim.

Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı Doktora Programı Hocalarımız Prof. Dr. Banu Mesci, Prof. Dr. Mustafa Kanat, Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı ve Doç. Dr. Bülent Can’a teşekkür ederim.

Çalıştığım klinikte sakin ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve tez sürecimde de her zaman maddi ve manevi destek olan sayın Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Sargın’a teşekkür ederim.

Bu günlere gelebilmemde en önemli etkisi olan ve hayatımın hiçbir döneminde maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili annem Ayten Beyca ve babam Hilmi Beyca’ya, her zaman bana destek olan kardeşlerim Dr. F. Betül Aslan, Dr. Öğrt. Ü. Ö. Faruk Beyca, S. Tuğba Beyca ve Dr. C. Cemre Beyca’ya teşekkür ederim.

Hayatımda olduğu için her zaman şükrettiğim sevgili eşim Doç. Dr. Hasan Hüseyin Mutlu’ya ve doğduğu günden itibaren hayatımı güzelleştiren kızım Elif Mutlu’ya teşekkür ederim.

Hacer Hicran Mutlu

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
GRAFİKLER LİSTESİ.....	XI
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Obezite Epidemiyolojisi	6
2.2.Obezite Patogenezi.....	10
2.3.Adipoz Doku Fizyolojisi	10
2.4.Adipoz Histolojisi	11
2.4.1.Beyaz Yağ Dokusu.....	13
2.4.2.Kahverengi Yağ Dokusu	14
2.4.3.Beğ Yağ Dokusu	15
2.5.Adipoz Dokunun Endokrin Özellikleri	17
2.5.1.Leptin	18
2.5.2.Adiponektin.....	19
2.5.3.Rezistin.....	20
2.6. Adipoz Dokunun Ekspandibilitesi.....	21
2.7. Adipoz Doku İnflamasyonu	21
2.8.Kahverengi Yağ Dokusunun Endokrin Özellikleri	22
2.8.1.İrisin	23

2.8.2.Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF21).....	24
2.8.3.Neuregulin 4 (NRG4)	25
2.9.Metabolik Sağlıklı ve Sağlıksız Obezite.....	26
2.9.1. Metabolik Sağlıklı Obezite Prevalansı.....	28
2.9.2.Obeziteli Bireylerde Metabolik Sağlıktan Metabolik Sağlıksızlığa Geçiş	29
2.9.3.Metabolik Sağlıksız Obezite Fizyopatolojisi	30
2.9.3.1.Farklı Tiplerde ve Dağılımlarda Yağ Dokusuna Sahip Olmak.....	31
2.9.3.2.Hormonlar	31
2.9.3.3.İnflamasyon.....	31
2.9.3.4.Beslenme ve Barsak Mikrobiyotası	31
2.9.3.5.Genetik	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1.Çalışma Grubu.....	33
3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	33
3.1.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	33
3.2.Veritoplama Araçları	34
3.2.1.Sosyodemografik Özellikler	34
3.2.2. Antropometrik Ölçümler	34
3.2.3.Kan Basıncı Ölçümü	35
3.2.4.Laboratuvar Ölçümleri.....	35
3.2.4.1.FGF21 Ölçümü	36
3.2.4.1.NRG4 Ölçümü.....	36
3.2.4.1.İrisin Ölçümü.....	37
3.3.Verilerin Analizi	38
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	61
KAYNAKÇA	73

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1	Obezitenin neden olduğu advers etkiler
Tablo 2	DSÖ'nün VKİ'ne göre obezite sınıflaması
Tablo 3	TEMED'in VKİ'ne göre obezite sınıflaması
Tablo 4	2010,2020,2025 ve 2030'da tahmini global obezite prevalansı
Tablo 5	2030'da VKİ $\geq$ 30 kg/m ² olan erişkinlerin prevalansının en yüksek ve en düşük obezite prevalansı
Tablo 6	Avrupa ülkelerinde 2030'da belirlenen en yüksek ve en düşük obezite prevalansı
Tablo 7	Metabolik sağlıklı obezite tanımlamaları
Tablo 8	Katılımcıların sosyodemografik özellikleri
Tablo 9	Katılımcıların antropometrik ölçümleri
Tablo 10	Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması
Tablo 11	Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması
Tablo 12	Katılımcıların laboratuvar ölçümleri
Tablo 13	Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
Tablo 14.1	Obeziteli bireylerin antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu
Tablo 14.2	Obeziteli bireylerin antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu
Tablo 14.3	Obeziteli bireylerin antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu
Tablo 15.1	Obeziteli bireylerin laboratuvar bulgularının kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu
Tablo 15.2	Obeziteli bireylerin laboratuvar bulgularının kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu
Tablo 16.1	Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre laboratuvar ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

Tablo 16.2.....Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre laboratuvar ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1**.....TURDEP-I'den TURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansı
- Şekil 2**.....Adipoz doku fizyolojisi
- Şekil 3**.....Adipoz doku histolojisi
- Şekil 4**..... Kahverengi ve beyaz adiposit histolojisi
- Şekil 5**.....Adipoz dokudan salgılanan hormonlar
- Şekil 6**.....Kahverengi yağ dokusundan salgılanan biyoaktif maddeler
- Şekil 7**.....İrisinin beyaz yağ dokusunu kahverengileştirme mekanizması
- Şekil 8**.....Metabolik sağlıklı ve sağlıklı obeziteli kişilerin farklılıkları
- Şekil 9**.....FGF21 standard grafiği
- Şekil 10**.....NRG4 standard grafiği
- Şekil 11**.....İrisin standard grafiği

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1.....Katılımcıların cinsiyete göre bel ve kalça çevreleri

Grafik 2.....Katılımcıların irisin, FGF21 ve NRG4 düzeyleri

Grafik 3.....Metabolik sağlıklı ve sağlıklı olmayan obeziteli bireylerin irisin, FGF21 ve NRG4 düzeyleri

Grafik 4.....İrisin ve NRG4 korelasyon grafiği

Grafik 5.....İrisin ve FGF21 korelasyon grafiği

Grafik 6.....NRG4 ve FGF21 korelasyon grafiği

KISALTMALAR

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

FGF-21: Fibroblast Büyüme Faktörü

IL-6: İnterlökin-6

GDF-15: Büyüme diferansiasyon faktör 15

NRG4: Neuregulin-4

Bmp8b: Kemik morfojenik protein 8b

12,13-diHOME: 12,13-dihidroksi-9Z-oktadenoik asit

9-HEPE: 9-hidroksi eicosapentaenoik asit

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

D2O: Döteryum Oksit

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri

TAG: Triaçılglicerol

SYA: Serbest Yağ Asidi

LPL: Lipoprotein Lipaz

UCP-1: Uncoupling protein-1

FOXC2: Forkhead box protein C2

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TGF: Transforming Büyüme Faktörü

LR: Leptin Reseptörü

JAK: Janus Kinaz

FNDC: Fibronektin Tip 3 Domain 5

GIP: Glikoz-bağımlı İnsülinotropik Peptid

GLP-1: Glukagon-like Peptid 1

CCK: Kolesistokinin

PYY: Peptid YY

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TG: Trigliserit

FTO: Yağ Asidi Sentaz

MC4R: Melanokortin 4 Reseptör

POMC: Protiomelanokortin

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

LXR: Karaciğer X Reseptörü

SREBP1c: sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c

PPAR γ : Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite enerji alımı ve harcanması arasında dengesizlik nedeniyle sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır (1). Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması'na (ICD-International Classification of Diseases) göre, obezite, kronik, tekrarlayıcı ve multifaktöriyel bir hastalıktır (2).

Son yıllarda obezite, hem çocuklarda hem erişkinlerde epidemik hale gelmiştir ve beraberinde tip 2 diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ilişkili hastalıklarda da artış görülmektedir (Tablo 1) (3).

Yapılan araştırmalarda, bazı obeziteli bireylerin, obezitenin neden olduğu advers olaylara maruz kalmayabildiği ve metabolik olarak sağlıklı kalabildiği gösterilmiştir. Obeziteli olduğu halde, bu kişilerin, glikoz, lipid profilleri ve kan basınçları normal seyretmektedir (4). Bu nedenle obezite ve metabolik sağlıklı obezite etyopatogenezi öğrenmek ve buna yönelik tedaviler geliştirmek gitgide daha çok merak konusu olmuştur (3,5). Literatürde kahverengi yağ dokusu ile metabolik sağlık ilişkisi ile ilgili birçok yayın vardır (6–9), buradan yola çıkarak metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli kişiler arasındaki bu metabolik farklılıklara sebep olabilecek faktörlerden birisinin kahverengi yağ dokusu olabileceğini düşündük.

Kahverengi yağ dokusu enerji harcanması ve termojenezde görev alan özelleşmiş bir yağ dokusudur. Bu dokunun mitokondrilerinden uncoupling protein 1 (UCP 1) üretilir. UCP 1, hücresel solunumdan proton ayırarak (uncoupling) bu protonları ısı olarak açığa çıkartır (9). Önceleri kahverengi yağ dokusunun sadece yenidoğan ve kış uykusuna yatan memelilerde bulunduğu düşünülürken, son yapılan araştırmalar insanlarda da bulunduğunu göstermiştir (10).

Son zamanlarda kahverengi yağ dokusu oldukça ilgi çekici hale gelmiş ve fonksiyonları ile ilgili fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Kahverengi yağ dokusunun metabolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri, bu fonksiyonlardan en önemlileridir (11). Metabolizma üzerine olan olumlu etkilerini çeşitli yollarla gerçekleştirir. Isı üretimini arttırarak kalori yakılmasına, dolayısıyla kilo kaybına sebep olur (12); insülin duyarlılığını ve glikoz uptake'ni arttırarak glikoz metabolizması üzerine olumlu etkiler sağlar (13); hepatik lipogenezi azaltıp yağ oksidasyonunu arttırarak, lipid metabolizması üzerine olumlu etkiler yapar (13,14). Bu olumlu etkiler sadece kahverengi yağ dokusunun varlığıyla oluşuyorsa, kahverengi yağ dokusu

transplantasyonun da metabolizma üzerine olumlu etki gösterebileceği ve tedavi hedefi olabileceği düşünülmüş ve bu nedenle farelerde, kahverengi yağ dokusu transplantasyon çalışmaları yapılmıştır (15,16). Bu çalışmaların çoğunda, kahverengi yağ dokusunun transplante edildiği hayvanlarda, glikoz, lipid metabolizması ve kilo üzerine olumlu etkiler yaptığı gözlemlense de (17–23), nakledilen kahverengi yağ doku hücrelerinin endojen kahverengi yağ dokusundan daha büyük olduğu ve termojenik gen ekspresyonunun daha az olduğu gösterilmiştir (7,15). Transplante edilen kahverengi yağ dokusunun kendi termojenik fonksiyonunu kaybettiği, fakat endojen kahverengi yağ dokusunun termojenezini aktive ettiği fark edilmiştir (24,25). Stanford ve ark. erişkin diyabetik farelerin visseral boşluğuna kahverengi yağ dokusu transplante edildiğinde önce interlökin 6 (IL-6) düzeyinin yükseldiğini, sonrasında da fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) düzeyinin arttığını ve glikoz toleransının düzeldiğini gözlemlemiştir (17). Bu nedenle, kahverengi yağ dokusunun faydalı etkilerinin, kahverengi yağ dokusunun kendisinden değil, bu dokudan salgılanan FGF21, IL-6, büyüme diferansiasyon faktör 15 (GDF15), neuregulin 4 (NRG4), kemik morfojenik protein 8b (Bmp8b), 12,13-dihidroksi-9Z-oktadekenolik asit (12,13-diHOME), 9-hidroksi eicosapentaenoik asit (9-HEPE) ve follistatin gibi batokinlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (7,14,15,26). Bu batokinlerin beyaz yağ dokusunu kahverengileştirici etkileri de metabolik sağlık üzerine ayrıca olumlu etkiye neden olur (6,27–30).

Literatür incelendiğinde kahverengi yağ dokusu ve metabolik sağlık ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır, fakat bu çalışmalar genellikle hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardır (13,31–37). Yine PET –CT gibi yöntemlerle kahverengi yağ doku miktarının ölçüldüğü ve karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (10,12,38–41) fakat transplantasyon çalışmaları göstermiştir ki kahverengi yağ dokusunun metabolik sağlık üzerine olan etkisi sadece termojenez için glikoz ve lipid yakma yeteneği ile açıklanamaz, kahverengi yağ dokusundan salınan batokinler, metabolik fayda sağlamada daha etkili olabilir (11).

Biz de bu bilgiler ışığında metabolik sağlıklı obezite etyopatogenezinde beyaz yağ dokusunu kahverengileştirme etkisi bulunan ve kahverengi yağ dokusundan salgılanan hormonların etkisi olup olmayacağını araştırmak istedik. Literatürü araştırdığımızda,

metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli kişileri bu hormonlar açısından karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızın amacı, eşit miktarda ve dağılımda yağ dokusuna sahip, metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli bireyler arasında kahverengi yağ dokusundan salgılanan ve beyaz yağ doksunu kahverengileştirme etkisi olan NRG4, FGF21 ve irisin düzeyleri arasında fark olup olmadığının araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Obezite, vücut yağ depolarının artışı olarak tanımlanır. Vücutta yağ dokularının artması da obezite ile ilişkili birçok hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (Tablo 1).

Tablo 1. Obezitenin neden olduğu advers etkiler

1. İnsülin direnci
2. Glukoz intoleransı
3. Metabolik sendrom
4. Tip 2 Diyabetes Mellitus
5. Hipertansiyon
6. Dislipidemi
 - a. Total kolesterol düzeyinde artış
 - b. Trigliserid düzeyinde artış
 - c. LDL-kolesterol düzeyinde artış
 - d. Non-HDL düzeyinde artış
 - e. Apolipoprotein-B düzeyinde artış
 - f. Küçük yoğun LDL düzeyinde artış
 - g. HDL-kolesterol düzeyinde azalma
 - h. Apolipoprotein-A1 düzeyinde azalma
7. Sol ventrikül geometrisinde yol açtığı değişiklik
 - a. Konsantrik remodeling
 - b. Sol ventrikül hipertrofisi
8. Endotelyal disfonksiyon
9. Sistemik inflamasyon ve protrombotik durum
10. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon
11. Kalp yetmezliği
12. Koroner kalp hastalığı
13. Atrial fibrilasyon
14. Obstrüktif uyku apnesi
15. Albüminüri
16. Osteoartrit
17. Bazı kanser türleri

Klinik pratikte vücut yağlanmasının tahmin etmek için en çok kullanılan yöntem vücut kütle indeksi (VKİ)'dir. VKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplanmaktadır (2,5,42). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün VKİ'ne göre obezite sınıflaması Tablo 2'de ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)'nin VKİ'ne göre obezite sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. DSÖ'nün VKİ'ne göre obezite sınıflaması

Kategori	VKİ (kg/m^2)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Pre-obez	25-29,9
Evre 1 obezite	30,0-34,9
Evre 2 obezite	35-39,9
Evre 3 obezite	≥ 40

Tablo 3. TEMED'in VKİ'ne göre obezite sınıflaması

Kategori	VKİ (kg/m^2)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla kilolu	25-29,9
Obez	≥ 30
<i>Hafif obez</i>	30,0-34,9
<i>Orta derece obez</i>	35-39,9
<i>Morbid obez</i>	40-49,9
<i>Süper obez</i>	≥ 50

Klinik pratikte VKİ çok sık kullanılmasına rağmen, VKİ, obeziteyi her zaman iyi tanımlayamaz. Özellikle VKİ 30-35 kg/m^2 olan bireyler, çocuklar ve yaşlılarda her zaman doğru sonuç vermeyebilir (42). Fakat pratik olması açısından hala en çok kullanılan yöntemdir. Bazı etnik gruplarda (örn. Asya kökenliler için) daha düşük VKİ kesme değerleri kullanılır (2).

Vücut yağının abdominal bölgede toplanması metabolik ve kardiyovasküler hastalık risklerini arttırmaktadır. Dolayısıyla abdominal yağlanmanın ölçülmesi de önem taşımaktadır. Bel çevresi ölçümü ile karın içi yağlanma miktarı iyi bir korelasyon göstermektedir. Bel çevresi ölçümü son kaburga hizası ve superior iliak krista

hizasının tam ortasından yapılmalıdır (2,42). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında, Avrupa’da santral obezite için bel çevresi kesme değerlerini erkeklerde ≥ 94 cm ve hamile olmayan kadınlarda ≥ 80 cm olarak kabul etmiştir. Amerikan toplumu için DSÖ’nün belirlediği kesme değerlerini (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm) olarak kabul etmiştir. Türkiye’de yapılmış TURDEP çalışmasının iki ayrı alt çalışmasının yayınlanmamış verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥ 96 cm, kadınlarda ≥ 90 cm; TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun çalışma verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (42).

Antropometrik ölçümleri yerine, vücut total yağ miktarını ölçmek için, daha net ve kesin sonuçlar veren farklı teknikler vardır. Bu teknikler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), doteryum oksit (D₂O), dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) ve biyoelektriksel impedans gibi tekniklerdir. Fakat bu tarz tekniklerin klinik pratikte uygulanabilirliği azdır (42). Bel çevresi ölçümü, şu anda abdominal yağlanmayı ölçmek için kullanılabilecek en pratik ve ulaşılabilir yöntemdir.

2.1.Obezite Epidemiyolojisi

DSÖ’nün obezitenin önlenmesi ile ilgili hedeflere ulaşabilen ülke yok gibi görünmekte ve küresel olarak obezite prevalansı giderek artmaktadır. 2030 yılında her 5 erkekten biri ve her 7 kadından birinin obeziteli ($VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olacağı tahmin edilmektedir, bu da global olarak 1 milyondan fazla kişiye tekabül eder (5).

Tablo 4. 2010, 2020, 2025 ve 2030'da tahmini global obezite prevalansı

VKİ'ne göre obezite prevelansı	2010		2020		2025		2030	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Kadın								
Obezite (Sınıf I,II ve III)≥30 kg/m ²	14	304 m	7	1 445	8	1 512	0	2 586 m
Şiddetli obezite (Sınıf II ve III)≥35 kg/m ²	4	100 m	6	159 m	7	188 m	7	219 m
Şiddetli obezite (Sınıf I,II ve III)≥40 kg/m ²	1	32 m	2	54 m	2	65 m	3	77 m
Erkek								
Obezite (Sınıf I,II ve III)≥30 kg/m ²	9	207 m	3	324 m	4	380 m	5	439 m
Şiddetli obezite (Sınıf II ve III)≥35 kg/m ²	2	44 m	3	79 m	3	96 m	4	114 m
Şiddetli obezite (Sınıf I,II ve III)≥40 kg/m ²	0,5	11 m	1	22 m	1	28 m	1	34 m
Tüm erişkinler								
Obezite (Sınıf I,II ve III)≥30 kg/m ²	11	511 m	5	764 m	6	892 m	8	1,025 m
Şiddetli obezite (Sınıf II ve III)≥35 kg/m ²	3	143 m	5	238 m	5	284 m	6	333 m
Şiddetli obezite (Sınıf I,II ve III)≥40 kg/m ²	1	42 m	2	77 m	2	93 m	2	111 m

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktör İşbirliği (NCD-RisC) 2017, Birleşmiş Milletler Nüfus Bölümü ve Dünya Obezite Federasyonu Projeksiyonları'ndan alıntı

Dünyadaki kadın ve erkeklerdeki obezite sınıflarına göre obezite prevalansı projeksiyonları Tablo 4'te gösterilmiş olup obezite prevalansının giderek artacağı tahmin edilmektedir (5).

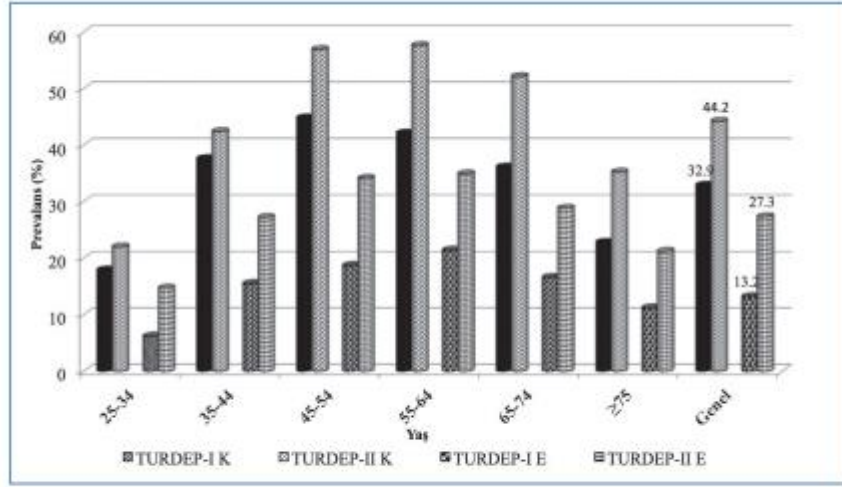
2030'da, VKİ≥30 kg/m² olacak olan erişkinlerin kadın ve erkeklere göre tahmini prevalansı ve obezite prevalansının en fazla olması beklenen ilk 20 ülke Tablo 5' de gösterilmiştir. Buna göre Amerika Birleşik Devletleri'nin ilk sırada, ülkemizin ise 8. sırada olacağı tahmin edilmektedir.

Tablo 5. 2030’da VKİ $\geq$ 30 kg/m² olan erişkinlerin prevalansının en fazla olduğu ilk 20 ülke

Kadın			Erkek		
Ülke	Prevalans %	n	Ülke	Prevalans %	n
Global	20	586 m	Global	15	434 m
ABD	47	64 m	ABD	47	61 m
Çin	10	60 m	Çin	10	55 m
Hindistan	8	40 m	Hindistan	4	24 m
Brezilya	33	29 m	Brezilya	26	21 m
Meksika	41	21 m	Meksika	32	15 m
Mısır	52	18 m	Rusya Federasyonu	24	12 m
Rusya Federasyonu	30	18 m	Mısır	31	11 m
Türkiye	50	16 m	Türkiye	34	11 m
Endonezya	14	14 m	Almanya	32	10 m
İran	42	14 m	Birleşik Krallık	37	10 m
Pakistan	17	13 m	İran	28	9 m
Nijerya	20	13 m	Endonezya	8	8 m
Kuzey Afrika	50	11 m	Pakistan	9	7 m
Birleşik Krallık	37	10 m	Fransa	29	7 m
Almanya	25	9 m	Suudi Arabistan	41	7 m
Cezayir	25	9 m	İtalya	26	6 m
Fransa	26	7 m	Kanada	39	6 m
Kolombiya	34	7 m	İspanya	32	6 m
Arjantin	36	6 m	Arjantin	35	6 m
Irak	45	6 m	Kuzey Afrika	23	5 m

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktör İşbirliği (NCD-RisC) 2017, Birleşmiş Milletler Nüfus Bölümü ve Dünya Obezite Federasyonu Projeksiyonları’ndan alıntı

Ülkemizde de tüm dünyayla paralel olarak yaşam tarzının hızla değişmesi sonucu obezite prevalansında da artış görülmüştür. 1997-98 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-1) çalışmasında obezite prevalansı %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır (43). TEKHARF çalışmasında 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21,1 olduğu; 2003 yılında ise kadınlarda %44,2 ve erkeklerde %25,2’ye ulaştığı ortaya çıkmıştır (44). 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında, 1998’den 2010’a kadar obezite prevalansının %22,3’ten %31,2’ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır (45) (Şekil 1).



Şekil 1. TURDEP-I 'den TURDEP-II ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansı

Dünya Obezite Atlası'nda yayınlanan projeksiyona göre, 2030 yılında ülkemizdeki obezite prevalansının % 50 olacağı ve bu açıdan Avrupa ülkeleri arasında obezite prevalansı en yüksek ülke olacağımız tahmin edilmektedir (Tablo 5).

Tablo 6. Avrupa ülkelerinde 2030'da beklenen en yüksek ve en düşük obezite prevalansı

En yüksek 10 ülke		En düşük 10 ülke	
Ülke	Prevalans 2030 %	Ülke	Prevalans 2030 %
Türkiye	50	Danimarka	21
Birleşik Krallık	37	İsviçre	21
İrlanda	35	İsveç	23
Malta	33	Bosna-Hersek	23
Azerbaycan	32	Tacikistan	23
Gürcistan	32	Avusturya	23
Litvanya	31	İtalya	24
Belarus	31	İzlanda	24
Yunanistan	31	Slovakya	24
Hırvatistan	31	Estonya	24

NCD Risk Faktör Kollaborasyon (2017) ve Dünya Obezite Federasyonu projeksiyonundan alınmıştır.

2.2. Obezite Patogenezi

Obezite patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir. En basit haliyle düşünüldüğünde obezite, harcadığından daha fazla enerji alınmasıyla oluşan kronik enerji dengesizlik sürecidir. Biyolojik (genetik ve epigenetik), davranışsal, sosyal ve çevresel faktörler enerji dengesinin sağlanmasında rol oynar. Son yıllardaki obezite prevalansındaki artışın kültürel ve çevresel faktörlerdeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yüksek kalorili beslenme, porsiyon büyüklüklerindeki artış, düşük fiziksel aktivite, sedanter yaşam ve artmış yeme bozuklukları prevalansı bunlardan bazılarıdır. Bu faktörler adipoz doku yapısında (hiperplazi ve hipertrofi) ve sekretuar (adipokinler) fonksiyonlarında bazı değişikliklere yol açar (2). MC4R (melanokortin 4 reseptörü), ADRB3 (β 3-adrenerjik reseptör), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), BDNF (beyin kaynaklı norotrofik faktör), LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), TLR4 (toll like reseptör 4), ENPP1 (ekonukleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) obezite gelişmesini belirleyen genlerdendir. Gastrointestinal kanal ile beyindeki iştah merkezi arasındaki iletişimi de barsak hormonları gerçekleştirir ve ‘barsak-beyin aksı’ olarak isimlendirilir (42).

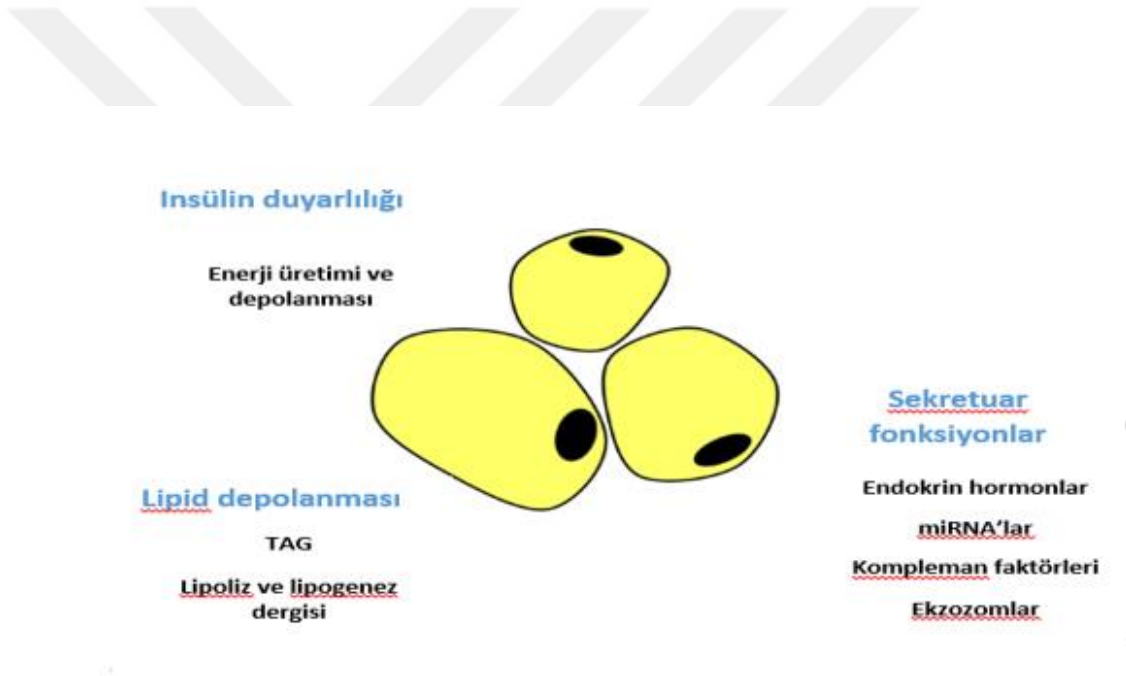
Obezite ilişkili inflamasyonun patogenezinde adiposit hipoksisi yatar. Adipositler çok genişlediğinde oksijen tüm hücreye yayılamaz ve adiposit hipoksisi gelişir. Hipoksi, lokal proinflamatuvar aktivasyonun başlamasına neden olur. Kemokin üretimi, otokrin ve parakrin etkiyle adipoz dokuda immün hücrelerin infiltrasyonuna neden olur. Adiposit hipoksisi sonucunda oluşan adiposit ölümü de inflamatuvar yanıtı artırır. Obeziteli kişilerde, aynı zamanda, perivasküler adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu görülür (46).

2.3. Adipoz Doku Fizyolojisi

1980’lerin ortasına kadar adipositlerin sadece triaçilgliserol (TAG) depolama fonksiyonları olduğu biliniyordu. 1980’lerden sonra sekretuar bir organ olduğu ve adipositlere özgü bazı proteinler salgıladığı keşfedildi. İlk olarak adiposit kültürlerinde adipisin adı verilen bir serin proteaz keşfedilmiş ve fare modellerinde zayıf olanlarda obez olanlara göre daha fazla salgılandığı gösterilmiştir.

Her ne kadar adipoz dokudan salgılanan hormonlar net anlaşılamamış olsa da yağ dokusunun endokrin bir organ olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, adipositlerin insüline oldukça duyarlı olup kan glikoz düzeyi kontrolünde de önemli rol oynadığı da keşfedilmiştir (47). İnsülin, yağ hücrelerini uyararak glikoz kullanımını artırır; diğer yandan adiposit içinde TAG yıkımını azaltarak dolaşıma serbest yağ asidi salınmasını azaltır ve TAG'ın adiposit içinde kalmasını sağlar, böylelikle lipid metabolizmasını da düzenler.

Sonuç olarak adipositlerin lipid depolanması, insülin duyarlılığını artırma ve sekretuar fonksiyonları vardır (Şekil 2) ve adipositlerdeki bozulma bu üç fonksiyonu da engelleyerek obezite-ilişkili metabolik hastalıklara sebep olur.



Şekil 2. Adipoz doku fizyolojisi (47)

Adipositler enerji fazlalığında enerjiyi TAG olarak depolar; açlık durumunda veya yüksek enerji ihtiyacı olduğunda ise diğer dokuların kullanması için serbest yağ asitleri (SYA) salar. Yağ dokusu tipi ve hormonal ve nütrisyonel dengenin kurulması da lipidlerin yağ hücrelerinde depolanması (lipogenez) veya parçalanması (lipoliz) ile sağlanır. Adipositler lipidleri iki yolla depolar. Birincisi, tokluk durumunda, dolaşımda lipoprotein lipaz (LPL) ile parçalanmış TAG'den salınan SYA'nın adiposit içine alınmasıdır. İkincisi, adipositlerin de novo lipogenezidir. Asetil-ko A'dan de novo YA

sentezlenir ve bu YA gliserola bağlanarak TAG oluşturulur. De novo lipogenez açlık veya tokluk durumunda da oluşur. Özellikle yüksek karbonhidrat içerikli bir yemeği takiben ortaya çıkan fazla glikoz, asetil ko A düzeylerinin yükselmesine sebep olur ve düzeyi artan asetil koA YA için substrat olur ve YA'ne dönüşür.

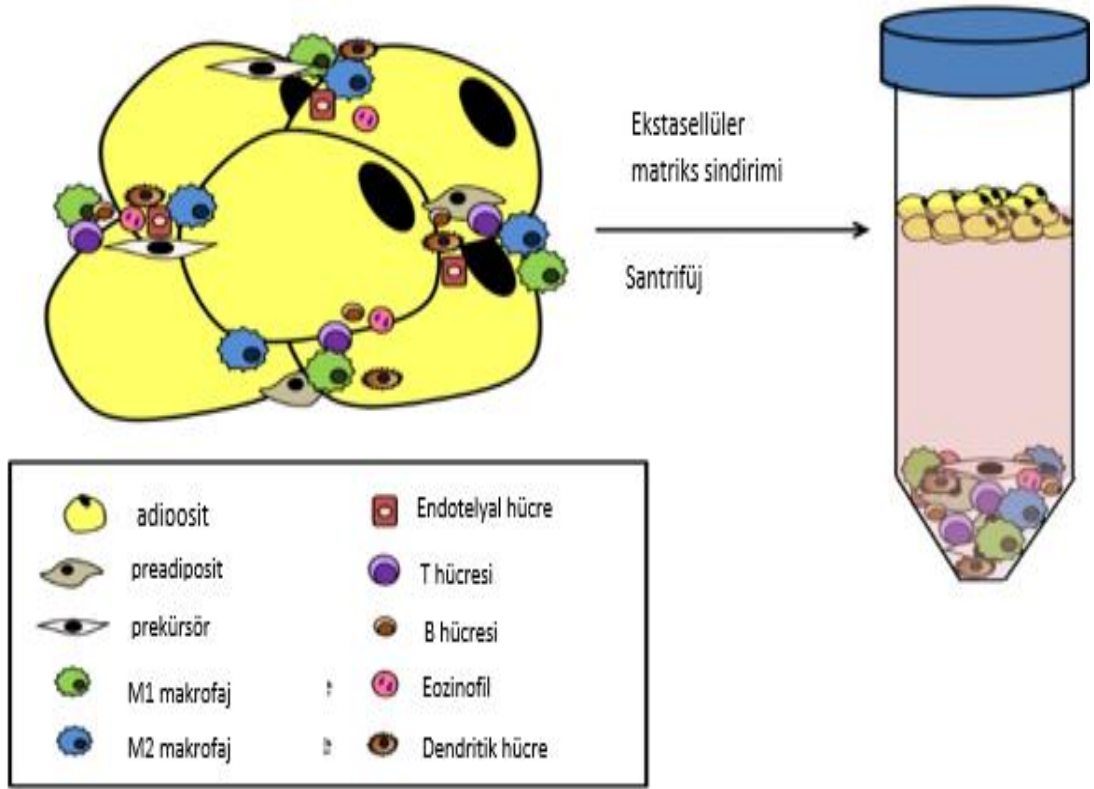
Fizyolojik şartlarda metabolik yakıtlar azaldığında veya enerji ihtiyacı arttığında (açlık, egzersiz, soğuk maruziyeti vs) adipositlerdeki TAG'ler lipoliz ile yıkılır, böylece periferik dokuların enerji ihtiyacı sağlanmış olur. TAG'ler, sırasıyla adiposit trigliserit lipaz, hormon sensitif lipaz ve monoasilgliserol lipazın etkisiyle diaçilgliserol (DAG) ve monoasil gliserol (MAG)'e parçalanır ve her bir adımda bir tane SYA açığa çıkar. Sonuçta, TAG'i yıkan enzim lipazdır ve bu reaksiyon sonucu gliserol ve SYA ortaya çıkar. Bu ürünler, adiposit içinde re-esterifiye edilebilir veya başka dokular tarafından kullanılmak üzere dolaşıma verilir. Karaciğerde glukoneogenez, kasta oksidatif fosforilasyon ve diğer dokularda oksidatif fonksiyonlar için kullanılır.

Yemek sonrası postprandial insülin ve fosfodiesteraz-3 aktivitesinin artışı ve cAMP düzeylerinin azalmasıyla lipoliz baskılanır. Açlık durumunda insülin düzeyleri düşer ve noradrenalin (NA) salgılanır, böylece lipoliz artar.

Diyabeti ve obezitesi olan bireylerde olduğu gibi adipoz doku insülin dirençli hale geldiğinde, insülinin lipolizi inhibe etme ve serum SYA ve gliserol düzeyini düşürme yeteneği bozulur. Sonuç olarak lipolizin artmasıyla hem açlık hem tokluk durumlarında SYA düzeyi yükselir. Karaciğer ve kasın yüksek düzeyde SYA'ne maruz kalmasıyla lipidler bu dokulara alınır ve ektopik olarak depolanır. Ektopik lipidlerin insülin sinyalinin bozduğu gösterilmiştir (47).

2.4. Adipoz Doku Histolojisi

Adipoz doku; adipositler, preadipositler, adipoz-kökenli kök hücreleri, kan hücreleri, fibroblastlar ve immün hücrelerden oluşur (Şekil 3). Adipositler dışında kalan doku, adipoz doku stromal vasküler bölüm olarak nitelendirilir. Bu bölümden salgılanan hormon ve sitokinler, parakrin etkiyle komşu adipositler üzerine etki ederler. 1990'lı yıllarda diyabet ve obezite durumlarında, adipoz dokudan TNF-alfa salgılandığı ve TNF-alfa'nın makrofajlardan salgılandığı gösterilmiştir. TNF-alfa komşu adipositlere parakrin etkiyle insülin direncine sebep olur (47,48).



Şekil 3. Adipoz doku histolojisi(47)

Adipoz doku beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki ana türe ayrılır. Bu isimlendirme yağ dokusunun rengine göre yapılmıştır. Bazı kaynaklarda pembe ve bej yağ dokusu gibi farklı renkte yağ dokuları da isimlendirilmiştir (Şekil 4).

2.4.1. Beyaz yağ dokusu

İnsanlar da dahil olmak üzere memelerin çoğunun yağ dokusunun büyük kısmını içerir ve enerji depolanması, endokrin fonksiyonlar ve insülin duyarlılığı için kritik öneme sahiptir. Beyaz yağ dokusundaki adipositlerin hacminin çoğunu tek ve büyük bir lipid damlacığı oluşturur. Bu ünilocüler hücrelerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur. Sınırlı sayıda mitokondri içerir, sempatik ve parasempatik sinirler tarafından innerve edilmiştir. Temel görevi enerjiyi trigliserit olarak depolayıp açlık veya fiziksel aktivite durumunda enerji açığa çıkarmaktır (47,49).

Beyaz yağ dokusu, vücudun çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Başlıca iki tane alt tipi vardır: visseral ve subkutan yağ dokusu.

Visseral yağ dokusu, iç organların çevresinde bulunur ve insülin direnci, tip 2 diyabet riskinde artış, lipid profilinin bozulması, ateroskleroz ve mortalite riskinin artışı gibi patolojilerle ilişkili bulunmuştur. Anatomik lokasyonundan dolayı direkt portal vene açılır, bu nedenle SYA, sitokin ve adipokinlerin karaciğere geçmesine sebep olur. Visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusundan metabolik olarak daha aktiftir ve lipolitik akışkanlığı daha fazladır (15).

Subkutan yağ dokusu, periferik yerleşimli olup insülin duyarlılığında artış, tip 2 diyabet, dislipidemi ve ateroskleroz riskinde azalma ile birliktelik gösterir. Sağlıklı bir subkutan yağ dokusu, küçük ve insülin duyarlı adipositlerden oluşur. Lipolitik akışkanlığı daha azdır, daha çok lipid birikimine meyillidir, böylece diğer dokularda ektopik lipid birikimi ve insülin direncini önler (15).

2.4.2. Kahverengi yağ dokusu:

Kahverengi yağ dokusu, memelerin çoğunun postnatal dönemi ve hibernasyon döneminde de bulunan bir yağ dokusudur (47). Kahverengi yağ dokusunda nöronlar, vasküler endotelial ve düz kas hücreleri, immün hücreler, prekürsör ve olgun adipositler vardır (49). Beyaz yağ dokusu ile karşılaştırıldığında daha az makrofajlara sahiptir ve daha az sitokin salgılar (49).

Klasik kahverengi adipositler multiloküler lipid damlacığı şeklinde bulunur ve vaskülarizasyonu ve sempatik innervasyonu beyaz adipositlerden daha fazladır (49). Bu adipositler, bol miktarda demir içeren (kahverengi yağ dokusuna koyu rengi veren budur) mitokondri içerir ve bu mitokondrilerden uncoupling protein 1 (UCP 1) üretilir. UCP 1, nonshivering termogenezi ile ısı üretimini ve vücut ısısını korumayı sağlayan bir mitokondriyal proteindir. Mitokondriyal ATP sentezi için yapılan hücresel solunumdan proton ayırarak (uncoupling) bu protonları ısı olarak açığa çıkarır. Bu şekilde nonshivering termogenezi sağlar (9).

Kahverengi yağ dokusunun temel görevi yağı depolamak değil enerji harcanmasını ve termogenezi sağlamaktır. Vücut ısısının dengede tutulması için gerekli olan nonshivering-ısı üretimi için enerji kullanır.

Kahverengi yağ dokusunda her üç tip beta adrenerjik reseptörler bulunsa da ağırlıklı olarak $\beta 3$ reseptörler mevcuttur. Norepinefrin aracılıklı sempatik aktivasyonla birlikte $\beta 3$ adrenerjik reseptörler aktive olur ve kahverengi yağ dokusu depoladığı TG'yi beta oksidasyonla SYA'ne dönüştürür ve enerji açığa çıkartır.

Önceleri sadece kemirgenler ve infantlarda olduğu düşünülen kahverengi yağ dokusunun, 2009'da yapılan çalışmalarda erişkin insanlarda da var olduğu ve boyun, supraklaviküler, mediastinal, paraspinal ve suprarenal bölgelerde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmalarda kahverengi yağ doku miktarının, VKİ, açlık glikozu ve yaş ile ters orantılı olduğu ortaya çıkmıştır (50). Kahverengi yağ dokusu daha aktif olan obeziteli bireylerin glikoz toleransının daha iyi olduğu da bulunmuştur (26,51). Bütün bu sonuçlar, kahverengi yağ dokusunun glikoz metabolizması ve adipoziteyi düzenlemede önemli etkisi olan bir doku olduğunu ve obeziteyle mücadele etmede potansiyel bir tedavi aracı olabileceğini düşündürmüştür (15). Buradan yola çıkarak kahverengi yağ dokusu transplantasyonun etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda transplante edilen kahverengi yağ dokusunda metabolik fayda (kilo verme, glukoz toleransında düzelme ve insülin duyarlılığında artış vs) gösterilmiştir. Kahverengi yağ dokusunun metabolik faydasının kahverengi yağ dokusunun endokrin fonksiyonundan kaynaklandığı ve kahverengi yağ dokusundan salınan batokinler (FGF21, IL-6, VEGFA, IGF-1, NRG4, BMPs vs) tarafından gerçekleştirildiği ileri sürülmüştür (15,26,51–53) (Şekil 6).

Kahverengi yağ doku hücreleri 15-50 μm e kadar büyürken, beyaz yağ dokusunu daha fazla yağ depolayabilir ve 100 μm e kadar büyüyebilir(47).

Beyaz ve kahverengi yağ dokusu dışında ara formlar olan bej ve pembe yağ dokuları da vardır.

2.4.3. Bej yağ dokusu:

Bej adipositlerin, hem kahverengi hem de beyaz yağ dokusu ile ortak özellikleri vardır. Kahverengi adipositler gibi UCP-1 aracılığıyla termojenik aktivite gösterebilir. Tipik olarak, subkutan beyaz yağ dokusunun içindeki bazı preadiposit kümelerinden gelişir veya mevcut beyaz yağ dokusunun farklılaşması ile oluşur (49,54). Bej adipostleri kahverengi adipositlerden ayıran en önemli özellik bej hücreler uyarıya maruz

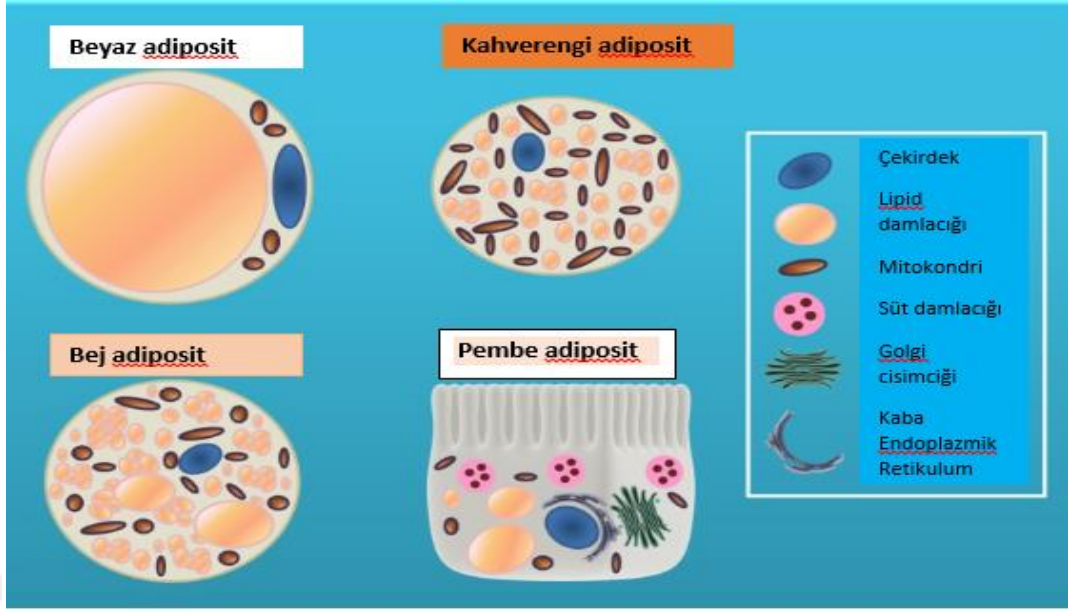
kaldığında kahverengi adipositler kadar UCP-1 eksprese ederken, kahverengi adipositler herhangi bir uyarıya maruz kalmadan UCP-1 üretir (50).

Beyaz yağ dokusundaki bej adipositlerin sayısının artmasına *beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi* adı verilir (Şekil 7). Hayvan deneylerinde beyaz adipositlerin bej adipositlere dönüşümünün bulunduğu yere bağlı olduğu gösterilmiştir. Örneğin farelerde subkutan inguinal beyaz yağ dokusu kahverengileşebilirken, erkek farelerin epididimal beyaz yağ dokusunun kahverengileşemediği gözlenmiştir. Yine hayvan deneylerinde, beyaz yağ dokusunun β -3 agonistlerle kahverengileştirilmesinin obeziteyi azalttığı gösterilmiştir (50).

Soğuğa maruziyet, aralıklı açlık gibi diyetler, egzersiz, pre ve postbiyotikler, bazı farmakolojik ajanlar, bazı bitkisel bazlı biyoaktif ajanlar ve bazı adipokinler beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini indükler. Bu faktörlerden en önemlisi soğuğa maruziyettir. Egzersiz sırasında salgılanan irisin, natriüretik peptidler, kardiyotropin veya adipositlerden salgılanan forkhead box protein c2 (FOXc2), fibroblast büyüme faktörü (FGF21), kemik morfojenik protein (BMP)04, BMP7, BMP8b, GDF5, prostaglandinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tiroid hormonları ve tiazolidindionlar adipoz dokuyu kahverengileştirerek metabolik sağlık üzerine olumlu etki yapar (7,8,46). Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesinin obezite ve metabolik disfonksiyondan koruduğu ileri sürülmüştür. Diğer yandan transforming büyüme faktörü (TGF) β 'nın da kahverengileşmeyi engellediği, TGF β sinyallerinin blokajının obezite ve metabolik hastalıklardan koruduğu gösterilmiştir (50). Çalışmalar, bazı adipokin ve batokinlerin beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini ve kahverengi yağ dokusunun miktarını arttırdığını göstermiştir (6,49).

2.4.4. Pembe yağ dokusu:

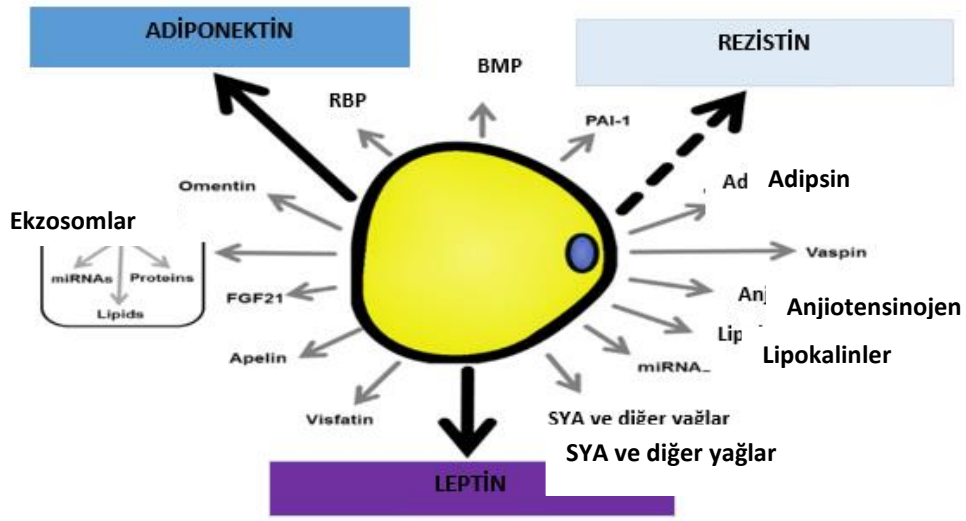
Pembe adipositler ilk kez 2014'te tanımlanmıştır. Farelerin gebeliğinin 17-18. günlerinde subkutan yağ dokudan geliştiği ve laktasyon boyunca devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu adipositler, kompartmanlar içindeki lipid damlacıkları, endoplazmik retikulum, mitokondri ve süt damlacığından oluşmaktadır. Bu formun insanlardaki varlığı bilinmemektedir (47).



Şekil 4. Kahverengi ve beyaz adiposit histolojisi (47)

2.5. Adipoz dokunun endokrin özellikleri

Adipositler hem parakrin hem endokrin özellikte olup ekzom, miRNA, lipidler, inflamatuvar sitokinler ve peptid hormonlar salgılar. Adipoz doku, her ne kadar birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alan moleküller salgılasa da birçoğunun fonksiyonu çok net anlaşılamamıştır. Leptin, adiponektin ve rezistin hormonları sadece adipositlerden salgılanır; iştah, üreme aksı, insülin duyarlılığı ve immun cevaplar üzerine önemli etkileri vardır. Bu hormonlardaki dengesizlik metabolik disfonksiyon ve bazı kanser türlerine sebep olur (47).



Şekil 5. Adipoz dokudan salgılanan hormonlar (47)

2.5.1. Leptin

İlk keşfedilen adiposit orijinli endokrin hormon leptindir. Leptinin ilk keşfedilen etkileri hiperglisemi ve hiperinsülinemi üzerine olumlu etkileri ve insülin duyarlılığını arttırıcı etkisidir. Daha sonra iştah azaltıcı etkisi keşfedilmiştir. Fare ve insan deneylerinde yağ kütlesi ile doğru ilişkili olduğu ve enerji homeostazında kilit rol oynadığı keşfedilmiştir (47).

Leptin reseptörü (LR), glikoprotein 130'a benzeyen ve birçok sitokinin etkisine aracılık eden bir klas 1 sitokin reseptörüdür. Diğer reseptörlerin (örn. insülin reseptörü) aksine, LR'ünün intrinsik kinaz aktivitesi yoktur ve Janus kinaz (JAK) yoluyla sinyal gönderir. 6 LR izoformu vardır, LRb izoformu en iyi bilinendir. LRb, bu yoluyla tamamiyle sinyalizate edebilen en uzun LR izoformudur (55).

Beyinde, uzun formu LR'nü eksprese eden ve enerji homeostazını leptinle düzenleyen yollar vardır. Santral leptin sinyalinin artışıyla iştah azalır ve enerji harcanması artar. Leptin eksikliğinde (örn. açlık durumunda) tam tersi olur. Periferik dokularda da leptin reseptör ekspresyonu görülür fakat periferik dokularda LR uzun izoformu delesyonu vardır. Bu nedenle sadece santral leptin sinyalleri enerji harcanması ve iştah üzerine etkilidir (56).

Leptin düzeyleri yağ kütlesi ile doğru orantı gösterir, böylece vücuttaki yağ depolarının varlığı ile ilgili beyne sinyal gönderen enerji depo sensörü gibi davranır ve adipoz doku rezervini dengeler. Fakat, obezitede artan leptin düzeyleri ile yağ deposu varlığı arasındaki negatif feedback, leptin direnci nedeniyle bozulur. Leptin direnci, leptin reseptörlerinin vücutta fazla miktarda yağ depoları olması nedeniyle artan leptine cevap verememesi olarak tanımlanabilir. Leptinin takviye olarak verilmesinin, leptin direncini kıramadığı gösterilmiştir, bu nedenle leptin antiobezite ajanı olarak kullanılamamıştır. İlginç bir şekilde obezitede görülen leptin direncinin leptinin iştah üzerine olan etkisini bozduğu fakat enerji harcanmasını arttırıcı etkisinin devam ettiği gösterilmiştir. Bu durumun moleküler temeli henüz anlaşılamamıştır (47,55,56).

Leptinin enerji dengesi üzerine olan etkisinden bağımsız olarak başka etkileri de keşfedilmiştir. Bunlar, üreme, termoregulasyon, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyici etkisi, immünite, kemik oluşumu, kemik metabolizması, angiogenez, yara iyileşmesi üzerine etkileri vs.dir. Obezitede artan kanserlerin de leptinle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (47,55,56).

2.5.2. Adiponektin

Adiponektin, leptinden farklı olarak yağ kütlesi ile ters orantı gösterir, zayıf kişilerde düzeyi daha yüksektir. Adiponektinin anti-hiperglisemik, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkileri obezite ve insülin direncinde tedavi hedefi olabileceği düşüncesini doğurmuş fakat karmaşık yapısı ve düzenlenmesi tedavi hedefi olmasını engellemiştir (47,55,56).

Adiponektin, mitokondri sayısını ve mitokondrial DNA içeriğini arttırarak lipid metabolizmasını düzenler. Kemik ve kıkırdak üzerine çeşitli etkileri vardır, adipoz doku ve diğer dokularda otokrin ve parakrin olarak etki eder. Ayrıca üreme ve embriyonik gelişim gibi birçok biyolojik süreçte görev alır. Karaciğer, kalp ve iskelet kası adiponektinin primer hedefidir ve insülin duyarlılaştırıcı etkisi karaciğer ve kas düzeyinde gerçekleşir (47,55,56).

Karaciğer, açlık, egzersiz ve gebelik durumlarında glikoz çıkışını arttırarak normal glikoz düzeylerini sürdürmek için kritik rol oynar. Karaciğerden glikoz çıkışı tokluk

gibi ihtiyaç olmadığı durumlarda azalır, bu şekilde hiperglisemi olması önlenir. Bu mekanizma, obezite ve insülin direnci gibi durumlarda bozulur. Adiponektin, hepatik glikoz üretimini azaltarak, diğer dokularda da hücrelere glikoz girişini ve glikolizi arttırarak plazma glikoz düzeylerini azaltır (47,55,56).

Tiazolidindionların adiponektin düzeylerini arttırarak insülin duyarlılığını arttırdığı ileri sürülmüştür. Bu grup ilaçların, karaciğerde hepatosit sağkalımını arttırdığı, hepatik fibroz ve inflamasyonu azalttığı, yağ asidi oksidasyonunu uyararak yağ asidinin hücre içine alınması ve metabolizmasını arttırdığı da bilinmektedir. Düşük adiponektin düzeyleri, nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda, nonalkolik karaciğer yağlanması progresyonuyla ilişkilidir (47).

Özetle, adiponektinin karaciğer üzerine olumlu etkileri vardır ve metabolik disfonksiyon ve karaciğer hastalıklarından korur. Ayrıca iskelet kası üzerine de önemli etkileri olup adiponektin eksikliğinde iskelet kasında insülin direnci görülür. Bütün bunlara ek olarak kardiyoprotektif etkileri de vardır (47).

2.5.3. Rezistin

Fare modellerinde, rezistinin, hem beyaz hem de kahverengi yağ dokusundan salgılandığı gösterilmiştir. İnsan rezistini ise adipositlerden salgılandığı da çoğunlukla makrofajlardan salgılanmaktadır. Rezistinin farelerde açlık kan glikozunu düzenlediği gösterilmiştir. Obez fare modellerinde, dolaşımdaki rezistin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (47).

İnsan rezistininin farelerdeki gibi adipositlerden salgılanmaması her iki türde de farklı görevlerinin olduğunu düşündürmüştür. İnsanlardaki epidemiyolojik, genetik ve klinik çalışmalarda, rezistinin metabolizma disfonksiyonu ve bununla ilişkili hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farelerde olduğu gibi insanlarda da obeziteli kişilerde rezistin düzeyinin arttığı ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde rezistin yüksekliği ile ateroskleroz, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, sistemik lupus eritematozus, iritabl barsak hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

2.6.Adipoz doku ekspandibilitesi

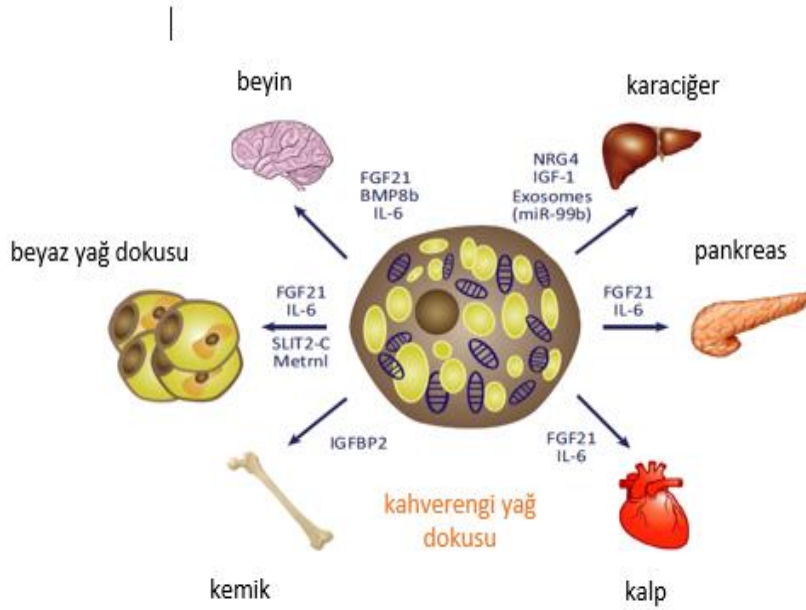
Adipoz doku ekspansiyonu, adipositlerin daha fazla lipid depolayabilmek için sayı (hiperplazi veya adipogenez) ve büyüklük (hipetrofi) olarak artmasıyla karakterizedir. Subkutanöz dokunun genişleyebilme kapasitesi ve nasıl genişlediğinin (hipertrofi veya hiperplazi) kardiyometabolik sağlıkla ilişkisi vardır. Bu mekanizma, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan tiazolidindionların (TZD) etki mekanizmalarındandır. Bu PPAR γ agonistleri özellikle subkutan adipoz dokudaki preadipositlerin diferansiasyonunu ve adiposit proliferasyonunu uyarır, bu da adiponektin düzeylerinde ve insülin düzeylerinde artışa neden olur (47).

Diğer yandan hiperplazi olmadan büyüyen hipertrofik adipositlerde gelişen adipoz doku inflamasyonu ve fibrozisi metabolik bozukluklarla birliktelik gösterir. Adipoz dokuda hiperplazi olmadan hipertrofi olması adipoz dokunun lipid depolama kapasitesini azaltır, ektopik dokularda (karaciğer, kas gibi) lipid depolanmasına sebep olur ve lipotoksisite oluşur. Karaciğer ve kasta oluşan ektopik yağlanma metabolik sendrom ve diyabet gelişiminde önemli bir etkidir (47).

2.7.Adipoz doku inflamasyonu

Adipoz dokuda çeşitli immün sistem hücreleri vardır. Adipoz dokunun inflamasyonu, obezite ile birlikte görülen metabolik disfonksiyonun en önemli sebeplerindendir. Adipoz doku, fazla besin alımıyla beraber, esnekliğinin üst sınırını aşacak şekilde büyür ve adiposit ölümü gerçekleşir. Adiposit ölümüne yanıt olarak pro-inflamatuar makrofajlar olay yerine gelir ve ölü hücreleri ve kalıntıları temizler. Bu sırada makrofajlar akut olarak sitokinler salgılar. Obezitede bu sitokin üretimi sürekli devam eder, kronikleşir ve daha fazla inflamasyon ve adipoz doku disfonksiyonuna sebep olur, ardından da insülin sinyali bozulur (47).

Kahverengi yağ dokusunun endokrin özellikleri



Şekil 6. Kahverengi yağ dokusundan salgılanan biyoaktif maddeler (49)

Leptinin keşfedilmesiyle, beyaz yağ dokusunun adipokin adı verilen ve enerji dengesi ve başka bazı biyolojik aktiviteler üzerine etkili olduğu gösterilen biyoaktif maddeleri salgılayabildiği gösterilmiştir. Önceleri kahverengi yağ dokusunda, leptin ve proinflamatuvar sitokinlerin daha az eksprese edilmesi ve salgılanması, kahverengi yağ dokusunun beyaz yağ dokusu gibi endokrin bir organ olmadığını düşündürmüştür. Daha sonraları kahverengi yağ dokusundan da batokin adı verilen adipokinlerin salgılandığı gösterilmiştir. 1980'lerde ilk defa kahverengi yağ dokusundan hormon salgılandığı gösterilmiştir. Salgılandığı gösterilen ilk hormon T3'tür. T3, UCP1 ekspresyonunu ve termojenik aktiviteyi artırır (6). Batokinlerin, salgılandıkları kahverengi yağ dokusu üzerine (otokrin), komşu hücrelere (parakrin) ve uzak hücrelere (endokrin) etkisi olduğu gösterilmiştir (49). (Şekil 6)

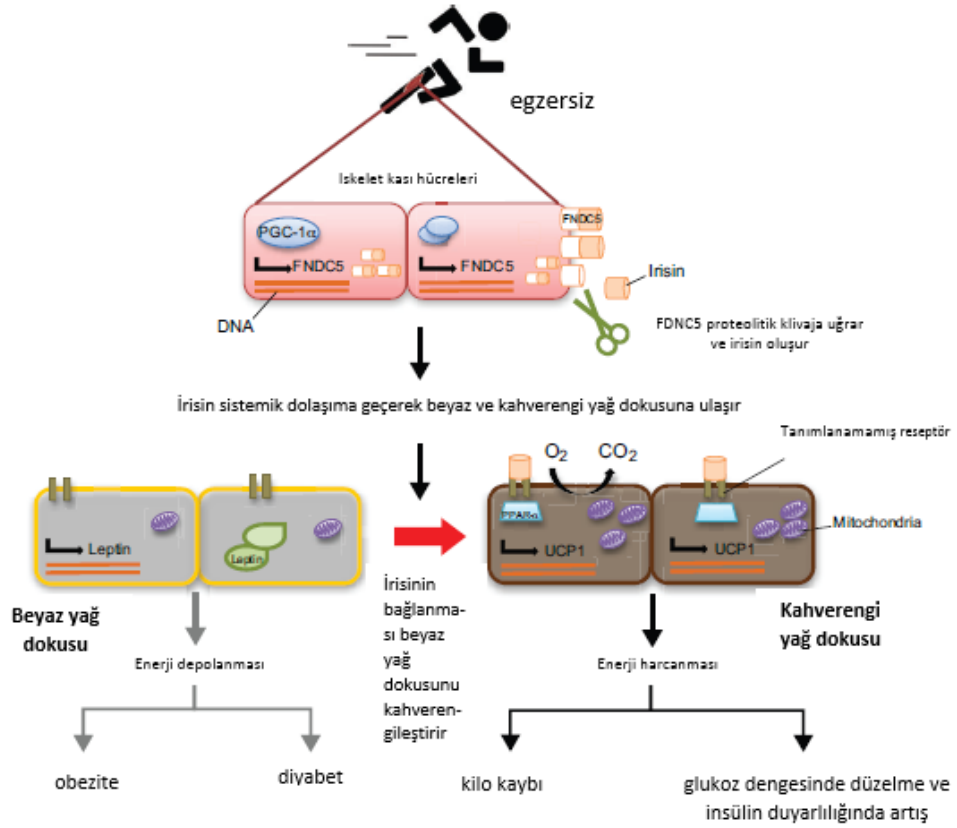
Yapılan çalışmalarda, deneysel kahverengi yağ dokusu transplantasyonu sonrasında obezitenin azalması, insülin duyarlılığının artışı, fertilitenin düzelmesi ve kardiyak koruma gibi, sadece kahverengi yağ dokusunun intrinsik termojenik etkisiyle açıklanamayacak sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar kahverengi yağ dokusunun

endokrin özelliğiyle salgılanan batokinlere bağlanmıştır (49). Batokinlerin, otokrin ve parakrin etkiyle, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini arttırarak kahverengi yağ dokusunun miktarını ve aktivitesini arttırdığı; bu şekilde de metabolik sağlığa katkıda bulunduğu düşünülmüştür (54,57). Aynı zamanda endokrin etkiyle karaciğer, pankreas, kalp, kemik gibi dokuları organlar üzerine de etkilidir (6).

2.7.1. İrisin

Bir adipo-myokindir. Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesinde önemli rol oynamaktadır. İlk defa 2012'de Boström (58) tarafından keşfedilmiştir. 12 kDa moleküler ağırlığına sahip ve 112 aminoasit içeren bir proteindir. Çoğunlukla iskelet kası tarafından salgılanmakla beraber kalp kası ve düz kastan da salgılanır. Perikard, rektum ve intrakranial arterde de bir miktar bulunur. Subkutan beyaz yağ dokusunda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur (27,58,59).

Egzersiz, irisinin salgılanması için en önemli tetikleyicilerdendir (60). Egzersiz ile birlikte peroksizom-proliferatör-aktive protein (PPAR)- γ ko-aktivatör (PGC)-1 α , fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) eksprese edilmesine sebep olur. FNDC5, Fndc5 geni tarafından kodlanan, özellikle beyin ve iskelet kasında eksprese edilen ve irisinin öncülü olan bir transmembran proteindir. Hücre membranında, FNDC5'in ekstrasellüler parçası proteolitik klivaja uğradıktan sonra irisin olarak dolaşıma salınır. Daha sonra irisin, beyaz adipositler ve myosit, hepatosit gibi diğer dokulardaki hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanır. Kısmen PPAR- α ekspresyonunu arttırarak mitokondrial UCP-1 artışına sebep olarak termogenezi arttırır (61,62). İrisinin beyaz yağ dokusunu kahverengileştirdiği gösterilmiştir ve bu şekilde metabolik sağlık üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (27,58,59).



Şekil 7. İrisinin beyaz yağ dokusunu kahverengileştirme mekanizması (59)

2.7.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-21)

FGF ailesinin bir üyesidir. Kahverengi yağ dokusu tarafından salgılandığı gösterilen ilk sekretuar faktördür ve endokrin ve otokrin fonksiyonları olan bir batokindir. Obezite ve insülin direnci olan hem fare, hem insan deneylerinde glisemi ve lipidemi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. FGF21'in esas salgılandığı yer karaciğerdir ve kandaki FGF21 düzeyinin çoğunluğu karaciğer tarafından üretilir. Kahverengi yağ dokusunun termojenik olarak aktif olduğu durumlarda kahverengi yağ dokusundan da çok miktarda FGF21 salgılanır (6,49). Diğer yandan insan beyaz yağ dokusundan FGF21'in neredeyse hiç salgılanmadığı bilinmektedir (49). İnsanlarda soğuk maruziyeti sırasında FGF21'in serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Yine yapılan birçok çalışmada serum FGF21 düzeylerinin kahverengi yağ dokusu aktivite düzeylerini yansıttığı ispatlanmıştır (6).

FGF21 ekspresyonu ve salgılanması aynı zamanda termojenik gen ekspresyonunu aktive eden intrasellüler yollar olan noradrenerjik cAMP aracılıklı mekanizmalar ile düzenlenir. FGF21, otokrin etkiyle de kahverengi yağ dokusunu etkileyerek termogenezi ve metabolit oksidasyon kapasitesini artırır. Aktive olan kahverengi yağ dokusu da sistemik FGF21 düzeyine katkıda bulunur ve FGF21'in artmasının hiperlipidemi, hiperglisemi ve obezitenin önlenmesi gibi olumlu metabolik etkileri vardır. Aynı zamanda kalp üzerine de olumlu etkileri vardır (7). FGF21'in UCP-1 aracılıklı termogenezden bağımsız olarak metabolizma üzerine olumlu etki göstermesi, bu etkiyi sadece etkisini kahverengi yağ dokusu termojenik aktivite ile yapmadığını gösterir (6,63).

2.7.3. Neuregulin 4 (NRG4)

Neuregulinler (NRG1-4) çeşitli biyolojik işlemlerde görevli olan ErbB/HER ailesindeki tirozin kinaz reseptörleri için birer ligandır. NRG1 ve NRG2, hem ErbB3 (HER3) hem de ErbB4 (HER4)'e bağlanırken, NRG3 ve NRG4 spesifik olarak ErbB4'e bağlanır. ErbB4, diğer ErbB aile üyeleriyle kıyaslandığında çok daha önemli bir role sahiptir. Çalışmalar ErbB4 gen polimorfizmlerinin obezite, tip 2 diyabet ve diyabetik nefropati patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Bu da bize Nrg4/ErbB4 sinyalinin metabolik hastalıklarının oluşumunda rol oynayabileceği ile ilgili ipucu vermektedir (29).

NRG4, Epidermal Büyüme Faktörleri (EGF) ailesine mensup, otokrin, parakrin ve endokrin yolla etki gösteren bir adipokindir (7,8,29). İlk yapılan çalışmalarda NRG4'ün pankreasta daha çok olmak üzere farklı dokularda eksprese edildiği gösterilmiştir. Fakat sonradan yapılan çalışmalarda NRG4'ün en çok kahverengi yağ dokusunda eksprese edildiği saptanmıştır (29).

NRG4'ün birçok biyolojik fonksiyonu vardır. Hepatositlerde lipogenezin inhibisyonu, endotelial hücrelerin anjiogenik kapasitelerinin artırılması, adipositlerde glukoz uptake'nin artırılması, sinir büyümesinin sağlanması bunlardan bazılarıdır (6,49,64,65). Aynı zamanda beyaz yağ dokusunu kahverengileştirme etkilerinin de olduğu bilinmektedir (49,65). Bütün bu olumlu etkilerinin, insanları diyabet, non-alkolik karaciğer yağlanması ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıklardan koruduğu ileri sürülmüştür (13,29).

Adipositlerin sağlıklı bir şekilde genişleyebilmeleri için iyi bir vasküler ağına sahip olması gerekmektedir. Hatta obeziteli kişilerde metabolik sağlıktaki kötüleşmenin bu vasküler ağdaki azalmaya bağlandığı çalışmalar vardır. Yeterli olmayan bir vasküler ağ, genişleyen yağ hücrelerinin periferinin hipoksik kalmasına ve adipositin apoptozisine sebep olur ve apoptoza uğrayan adipositlerden bir çok inflamatuvar sitokin salgılanır. NRG4'ün anjiogenezi artırarak sağlıklı adiposit genişlemesini sağlayarak da metabolik sağlığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (64)

NRG-4 gen ekspresyonunun termojenik UCP-1 ve 3 gibi kahverengi yağ dokusu belirteçleri ile doğru orantılı olduğu, bu nedenle insanlardaki kahverengi yağ dokusu aktivitesi için bir belirteç olabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir (7,8)

2.8. Metabolik sağlıklı ve metabolik sağlıksız obezite

Obezitenin kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, tip 2 diyabet, non-alkolik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve bazı kanserler gibi birçok hastalıkla birliktelik gösterdiği bilinmektedir. Artık, obezitenin tek bir hastalık olmadığı, birçok fenotipi olan heterojen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Bu heterojen grup içinde 'metabolik sağlıklı obezite' olarak isimlendirilen bir alt tipi vardır (66).

Metabolik sağlıklı obezite'nin metabolik sağlıksız obeziteye göre daha olumlu ve daha sağlıklı bir profil olduğu söylenebilir. Metabolik sağlıklı obezite tanımı için bir konsensus olmasa da, basitçe obezitesi olup insülin sensitivitesi, açlık glikoz düzeyleri, kan basıncı ve kan lipid değerleri normal sınırlarda olan obeziteli kişiler olarak tanımlanabilir (46).

İlk olarak 2001 yılında Sims ve ark. metabolik sağlıklı obezite fenotipinden bahsetmiştir (67). Bundan sonra birçok çalışmada, birçok metabolik sağlıklı obezite tanımlaması yapılmış, fakat bir konsensus sağlanamamıştır. En sık kullanılan tanımlama, obeziteli bir bireyde ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar dahil herhangi bir metabolik veya kardiyovasküler hastalığı olmamasıdır (68–74). Farklı yazarlara göre farklı metabolik sağlıklı obezite tanımlamaları Tablo 6'da gösterilmiştir. Çalışmamızda metabolik sağlıklı obezite tanısı için 'Obeziteli bir bireyde ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) Adult Treatment Panel-III

(ATP-III) kriterlerine göre metabolik sendrom komponentlerinin hiçbirinin ve kardiyovasküler hastalığının olmaması' tanımlaması kullanılmıştır.

Tablo 7. Metabolik sağlıklı obezite tanımlamaları (66)

Bluher ve ark.(68) Rey-Lopez ve ark. (69) Magkos ve ark.(70) Eckel ve ark (71) Lavie ve ark. (72) Stefan ve ark. (73)	Obeziteli bir bireyde ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar dahil herhangi bir metabolik veya kardiyovasküler hastalığı olmaması
Van Vliet-Ostaptchouk ve ark. (75) Metabolic syndrome: Adult Treatment Panel-III (ATP-III) criteria (76)	Obeziteli bir bireyde ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) Adult Treatment Panel-III (ATP-III) kriterlerine göre metabolik sendrom komponentlerinin hiçbirinin ve kardiyovasküler hastalığının olmaması <u>Adult Treatment Panel-III (ATP-III) kriterlerine göre metabolik sendrom komponentleri</u> 1. Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif ilaç kullanmak 2. Açlık kan şekeri $\geq 100 \text{ mg/dl}$ veya diyabet tanısıyla antidiyabetik ilaç kullanmak 3. TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ veya TG düşürücü ilaç kullanmak 4. HDL'nin erkeklerde $< 40 \text{ mg/dl}$, kadınlarda $< 50 \text{ mg/dl}$ veya HDL'yi yükselten ilaç kullanmak
Wildman ve ark. (77) Camhi ve ark. (78)	Aşağıdaki kriterlerden iki veya daha azının bulunması: 1. Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$

	2. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl 3. TG ≥ 150 mg/dl 4. HDL 'nin erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl 5. HOMA-IR ≥ 5 6. Ultrasensitif CRP ≥ 0.1 mg/L
Bobbioni-Harsch E. ve ark. (79)	Üçten az metabolik sendrom kriterine sahip olmak
Pujia ve ark. (80) Smith ve ark. (4) Munoz-Garach ve ark. (81) Karelis ve ark. (82) Stefan ve ark. (83) Gomez-Zorita ve ark. (84) Karelis ve ark. (85)	Klasik metabolik sağlıklı obezite tanımlarından farklı olarak, metabolik sağlıklı obeziteyi tanımlarken lökositoz, CRP gibi inflamatuvar belirteçler, karaciğer yağ içeriği ve antropometrik parametreler kullanmışlardır.

2.8.1. Metabolik sağlıklı obezite prevalansı

Literatürde, metabolik sağlıklı obezite ile ilgili değişik tanımlamalar olduğu için, farklı çalışmalarda farklı prevalanslar bildirilmiştir (66). 55 çalışmanın derlendiği bir sistematik derlemede metabolik sağlıklı obezite prevalansının %6 ile %75 arasında değiştiği bildirilmiştir (69). 12 kohort ve 7 müdahale çalışmasının kullanıldığı bir meta-analizde metabolik sağlıklı obezite prevalansının %35 olduğu saptanmıştır (86). Metabolik sağlıklı obezite prevalansının cinsiyete göre de değiştiği bildirilmiştir. Kadınlardaki metabolik sağlıklı obezite prevalansının Finnish Health 2000

çalışmasında %7, United Kingdom National Child Development Study çalışmasında ise %28 olduğu, erkeklerdeki metabolik sağlıklı obezite prevalansının ise Finland Dietary, Lifestyle and Genetic factors in the development of Obesity and Metabolic syndrome (DILGOM) çalışmasında %2, Collaborative Health Research in South Tyrol Study (CHRIS) %19 olduğu gösterilmiştir (75). Bu çalışmalarda görülen prevalans farklılıklarında, metabolik sağlıklı obezite tanımlaması yapılırken farklı kriterlerin kullanılması etkili olmuştur. Yine farklı kriterlerin kullanıldığı farklı çalışmalar incelendiğinde, obeziteli bireylerin yaklaşık %10-45'inin 'metabolik sağlıklı obezite'li olduğu görülmektedir (69,87,88).

2.8.2. Obeziteli bireylerde metabolik sağlıklılıktan metabolik sağlıksızlığa geçiş

Metabolik sağlıklı obeziteli bireylerin metabolik sağlıksızlığa geçip geçmeyeceği veya metabolik sağlıklı obezite durumunun stabil bir durum olup olmadığı, son zamanların önemli bir araştırma konusudur (66). Önceleri metabolik sağlıksız obezite durumunun stabil olduğu düşünülürken, şimdilerde bu durumun geçici olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (89,90). Yapılan kohort çalışmalarında, metabolik sağlıklı obeziteli bireylerin yaklaşık %30-50'sinin, 4-20 yıl arasında metabolik sağlıksızlığa geçiş yaptığı gösterilmiştir (47,87,89,91-96). 4056 kişiyle yapılan 'North West Adelaide Health' çalışmasında metabolik sağlıklı obeziteli katılımcıların % 67'sinin çalışma boyunca metabolik sağlıklılık durumlarını koruduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ortalama takip süresi 12.2 yıldır (97).

Çalışmalarda metabolik sağlıklılıktan metabolik sağlıksızlığa geçişin belirleyicileri de saptanmaya çalışılmıştır. Daha yüksek VKİ, bel-kalça oranı ve bel çevresinin metabolik sağlıksızlığa geçişte önemli faktörler olduğu ortaya çıkarılmıştır (90,93,98). Sağlıklı beslenme, fiziksel aktivitede artış, sigara içmeme gibi sağlıklı yaşam tarzı komponentlerinin de metabolik sağlıksızlığa geçişten koruyucu faktörler olduğu saptanmıştır (90). Ayrıca, daha ileri yaş, daha fazla metabolik bozukluk kriterlerine sahip olmak veya bu kriterlere sahip olunmasa bile referans sınırların üst limitine yakın laboratuvar değerlere sahip olmak ve karaciğer yağlanması bulunması da metabolik sağlıksızlığa geçişini etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir (28,99-105).

2.8.3. Metabolik sağlıklı obezite patofizyolojisi

Metabolik sağlıklı obezite patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır, fakat patofizyolojisinde etkili olduğu düşünölen durumlarla ilgili bazı varsayımlar vardır. Bunlar; farklı tiplerde ve dağılımlarda yağ dokusuna sahip olmak, çeşitli hormonların etkileri, inflamasyon, beslenme, barsak mikrobiyotası ve genetik faktörlerdir (Şekil 8).

2.9.3.1. Farklı tiplerde ve dağılımlarda yağ dokusuna sahip olmak

Metabolik sağlıklı obeziteli kişilerin, benzer VKİ ve aynı miktarda yağ dokusuna sahip olan metabolik sağlıksız obeziteli kişilere göre, subkutan yağ dokusu artmış, visseral adipoz dokusu azalmıştır (106,107). Adipoz dokunun yerleşimi, metabolik sağlık riskleri ile daha çok ilişkili olup, visseral yerleşimli yağ dokusu, subkutan yerleşimli yağ dokusuna göre obezite ilişkili hastalıklarla daha çok birliktelik gösterir (47).

Adipoziteden bağımsız olarak adiposit hipertrofisi de insölin direnci ve metabolik sağlıksızlıkla ilişkilidir. Metabolik sağlıksız obezitelilerde daha büyük adipositler vardır. Adipositler büyödükçe fazla yağ depolayamaz, adiposit hipoksisi gelişir ve ektopik olarak iskelet kası ve karaciğerde birikmeye başlar. Ekstramiyosellöler ve intramiyosellöler lipidler, iskelet kasında insölin sinyalini bozar ve insölin aracılıklı glikozun hücre içine alımını engeller. İntrahepatik lipid birikimi de insölin aracılıklı hepatik glikoz üretiminin baskılanmasını bozar. Lipid damlacığı oluşumu ve adipoz dokunun genişleme yeteneğinin artması, kas, karaciğer, kalp gibi organların ektopik yağlanması önler (46,47). Tüm bu, yağ dokusundaki inflamasyon, hipertrofi, yağ doku genişlemesinde bozulmalar ve disfonksiyonel adipogenez metabolik sağlıksız obezite fenotipine katkıda bulunan faktörlerdir (108,109).

Özetle, kanıtlar, metabolik sağlıklı ve sağlıksız obezitenin oluşumunda beyaz yağ dokusunun kritik rol oynadığını göstermektedir. Beyaz yağ dokusunun özellikleri , yerleşim yeri, fonksiyonları, anjiogenez potansiyeli, makrofaj infiltrasyonu, adipoz dokunun immün ve sekretuar profili kardiyometabolik risk ile ilişkilidir. Yağ dokusu dağılımı, yağ dokusunun genişleme ve diferansiasyon kapasitesi ve ekstrasellöler matriks remodeling ile ilişkili özellikleri de metabolik sağlıklı fenotipin oluşmasına katkıda bulunur. Ek olarak dolaşımdaki adipoz-doku kaynaklı faktörler ve adipoz dokunun kahverengileşme potansiyeli de tüm vücut metabolizmasını etkileyip metabolik sağlıklı ya da sağlıksız fenotipin oluşmasına katkıda bulunur (46,47). Yine,

PET-CT’de daha fazla aktif kahverengi yağ dokusuna sahip bireylerde daha sağlıklı bir metabolik fenotip görülmüştür (110)

2.9.3.2. Hormonlar

Metabolik sağlığa katkıda bulunan birçok hormon olduğu düşünülmektedir. Bunlar; adiponektin, insülin, glikoz-bağımlı insülinotropik peptid (GIP), glukagon-like peptid-1 (GLP-1), kolesistokinin (CCK), peptid YY (PYY), ghrelin, leptin, omentin, visfatin, rezistin, adipsindir (66). İrisin, myostatin, FGF-21, nyogenin, BDNF, MCP-1, visfatin, NRG4 gibi sitokinlerin de metabolik sağlığı etkilediği gösterilmiştir (60).

2.9.3.3. İnflamasyon

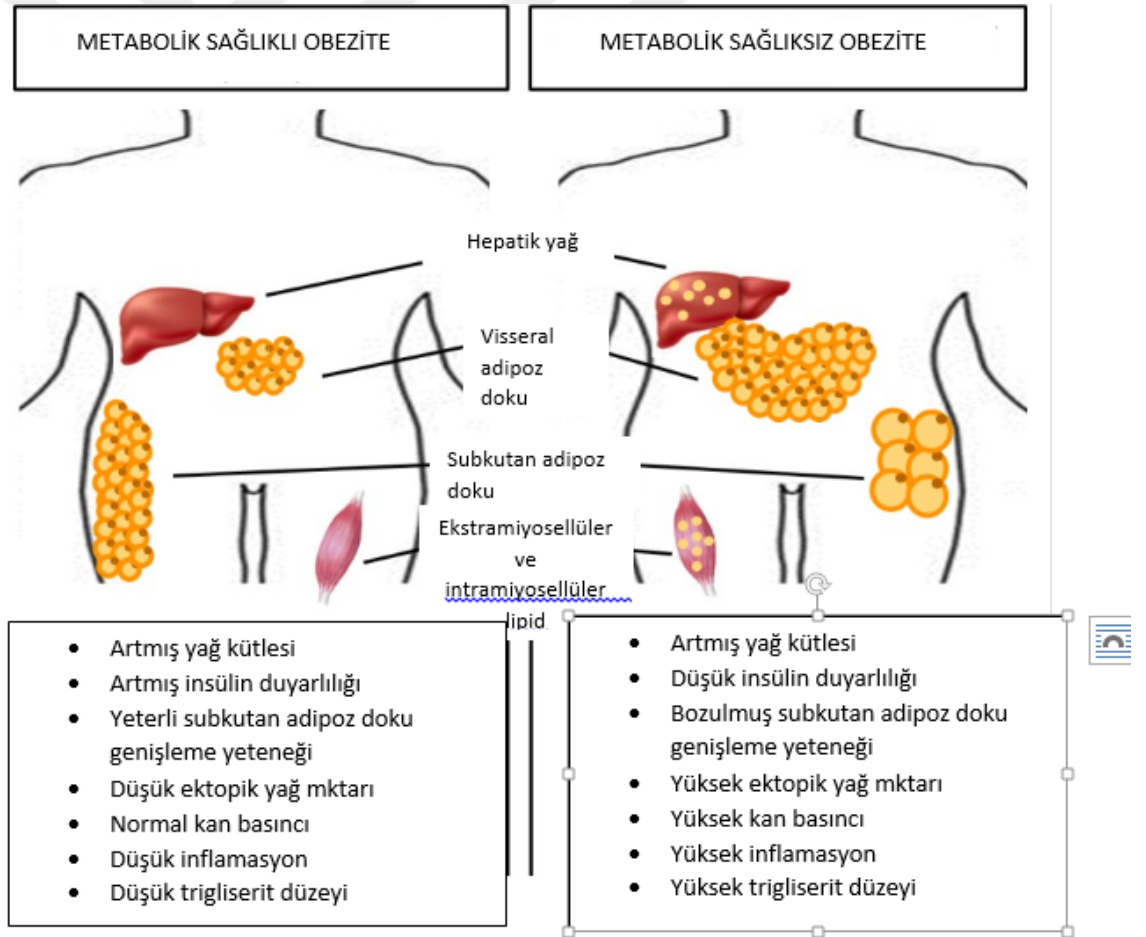
Özellikle yağ dokusundaki uzun süreli, düşük düzeydeki inflamasyon obezite ilişkili hastalıkların gelişiminde kritik rol oynar (106). Yağ hücrelerinde yağ birikmesi nedeniyle adipoz dokunun büyümesi, yağ hücrelerinden birtakım inflamatuvar faktörlerin (interlökin-6, CRP, plazminojen aktivatör-1, tümör nekrozis faktör- α) salınmasını sağlar (66). Çalışmalar, metabolik sağlıklı obeziteli bireylerde makrofaj infiltrasyonun daha az olduğu yani bu kişilerde inflamatuvar durumun daha az olduğu, daha düşük CRP, TNF-alfa, IL-6, progranulin, chemerin, fetuin A, retinol bağlayıcı protein-4 ve plazminojen aktivatör inhibitörü, daha yüksek adiponektin, FGF21 ve NRG4 düzeyleri olduğu bildirilmiştir (87,95,111).

2.9.3.4. Beslenme ve barsak mikrobiyotası

Yapılan bir çalışmada, düşük yağlı ve bitkisel beslenen farelerin diyeti, yüksek yağlı ve şekerli batı tipi diyetle değiştirildiğinde farelerin mikrobiyotasının değiştiği, firmicutes phylum’da artış, bacteroidetes’de azalma ve adipozitede artış olduğu görülmüştür. Obezite ile en çok ilişkili olan bakterinin, laktobasili ile birlikte firmicutes phylum olduğu bildirilmiştir (112). Ayrıca, zayıf kişilerde, obeziteli bireylere göre mikrobiyal çeşitliliğin daha fazla olduğu gösterilmiştir (112–115). Mikrobiyota tarafından üretilen bütirat, asetat ve propriyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin tip 2 diyabet ve metabolik sendromdan koruduğu da çalışmalarda ortaya konmuştur (116).

2.9.3.5. Genetik

Tamamen genetik bir hastalık olmasa da, obezitenin patofizyolojisinin bir kısmının bazı genetik faktörlerle açıklanabileceği bilinmektedir. Yağ asidi sentaz (FTO), Melanokortin 4 Reseptör (MC4R) ve Proopiomelanokortin (POMC) gibi genler obezite riskini arttıran genler olarak bilinir. Yine son araştırmalara göre, metabolik sağlıklı obezitenin de bazı genlerle ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir. Bunlar arasında IRS1, GCKR, APOA2, FTO, MC4R genleri sayılabilir. IRS1 geni insülin sinyalizasyonu ile ilgili bir proteini, GCKR geni glikoz ve lipid metabolizması ile ilgili bir enzimi, APOA2 geni lipid metabolizması ile bağlantılı apolipoprotein A-II proteinini, FTO geni ise obezite ve metabolizma ile ilgili birçok proteini kodlar. MC4R geni ise açlık ve tokluğu düzenleyen protein sentezinden sorumludur. Tüm bu proteinler metabolik sağlığa olumlu katkıda bulunur (81,117,126,127,118–125).



Şekil 8. Metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli kişilerin farklılıkları

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Obezite polikliniğine 18.5.2021-01.04.2022 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onam veren hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. $VKİ \geq 30$ kg/m² olmak
2. 20-50 yaş arasında olmak

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Antidiyabetik, antihipertansif ve lipid düşürücü tedavi almak
2. Steroid kullanıyor olmak
3. Sigara ve/veya alkol kullanıyor olmak
4. Gebe olmak
5. Hipo/hipertiroidisi olmak
6. Malign tümörü olmak
7. Karaciğer ve böbrek disfonksiyonu olmak
8. Obeziteye neden olan sekonder sebepler (genetik obezite, Cushing sendromu, hipotiroidi, insülinoma, ilaçlara bağlı gelişen obezite vs)
9. Kardiyovasküler hastalığa sahip olmak (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık)
10. Son 3 ayda yaşam tarzı değişikliği yapanlar (beslenme, fiziksel aktivite vs)

Bu hastalardan metabolik sendrom kriterlerinden bel çevresi artışı (obezlerde bel çevresi artışı % 85-95 oranında görüldüğünden, bel çevresi artışı alınmamıştır) dışında

herhangi bir metabolik sendrom kriterine sahip olmayanlar (kan basıncı $\geq$ 130/85 mmHg, açlık kan şekeri $\geq$ 100 mg/dl, trigliserit $\geq$ 150 mg/dl, HDL erkeklerde $<$ 40 mg/dl, kadınlarda $<$ 50 mg/dl veya bu parametreleri düşürücü ilaç kullananlar) metabolik sağlıklı obeziteli, bu kriterlerden herhangi birine sahip olanlar ise metabolik sağlıklı obeziteli bireyler olarak tanımlandı. Bu tanımlama yapılırken Van Vliet-Ostaptchouk ve ark. (75)'nın metabolik sağlıklı obezite tanımlaması referans alındı.

%80 güç ve %5 hata payıyla yapılan güç analizinde her bir grup için örneklem sayısı 51 çıkmıştır. Yaş, cinsiyet, VKİ, vücut yağ ve kas kütlesi birbirine benzer en az 51 metabolik sağlıklı ve 51 metabolik sağlıklı obeziteli bireyin çalışmaya alınması planlanmıştı. 61 kişi metabolik sağlıklı, 65 kişi metabolik sağlıklı olmak üzere toplam 126 obeziteli birey çalışmaya alındı.

Araştırma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik kurulundan 30.09.2020 tarihinde 2020/0577 sayılı etik kurulu onayı alındı. Katılımcılar çalışmaya alınmadan önce sözlü onam alındı.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik özellikler:

Katılımcıların yaş, cinsiyet, çocukluk çağında obezite varlığı, egzersiz alışkanlığı, günlük öğün sayısı, öğünlerarası ve gece yeme alışkanlığı, anne, baba, kardeşler ve ailenin diğer üyelerinde obezite varlığı ve ek hastalıkları araştırmacılar tarafından yüzyüze sorulmuştur.

3.2.2. Antropometrik ölçümler

Katılımcıların boyları, stadiometre (SECA) ile ayakkabısız ve dik durmaları istenerek, aynı kişi tarafından ölçüldü.

Katılımcıların yaş, cinsiyet ve boy bilgileri girilerek biyoelektriksel impedans yöntemiyle (TANITA MC 780-MA, Tokyo, Japan) vücut yağ, kas ve sıvı miktarları ölçüldü. Hastaların kiloları ise bu cihazın tartı özelliği kullanılarak ölçüldü. VKİ, quetelet indeks (kg/m^2) kullanılarak cihaz tarafından hesaplandı. Katılımcıların üzerindeki metal eşyaları çıkarılarak, elbiseli ancak ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış

şekilde cihazın alüminyum tabanlıklarına çıplak ayakla basarak dikey durumda durması istendi ve ölçüm gerçekleştirildi. Analiz raporundaki vücut yağ yüzdesi, total vücut yağ, kas, sıvı ve yağsız vücut kütlesi ve kemik kütlesi, gövde yağ ve kas kütlesi ve ekstremitelerdeki yağ ve kas kütlesi kaydedildi.

Hastaların bel çevreleri hafif ekspirasyon halinde, anterior superior iliak çıkıntılar ile kostaların alt kenarı arasındaki en dar yerden, kalça çevreleri ise kalçanın en geniş yerinden, mezura ile, aynı kişi tarafından ölçüldü.

3.2.3. Kan Basıncı Ölçümü

Katılımcı, 10 dk dinlendirildikten sonra sistolik ve diyastolik kan basıncı her iki koldan manuel sfingomanometre ile 1. ve 5. Korotkoff sesleri kullanılarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek olan koldan en az 3 dk sonra tekrar ölçüm yapıldı.

3.2.4. Laboratuvar ölçümleri

Hastalardan obezite polikliniğine başvurdıklarında rutin olarak istenen açlık kan şekeri, insülin, c-peptid, HbA1c, lipid paneli , B12 ve D vitamin, üre, kreatinin, ürik asit ve TSH düzeyleri dosyalarından kaydedildi.

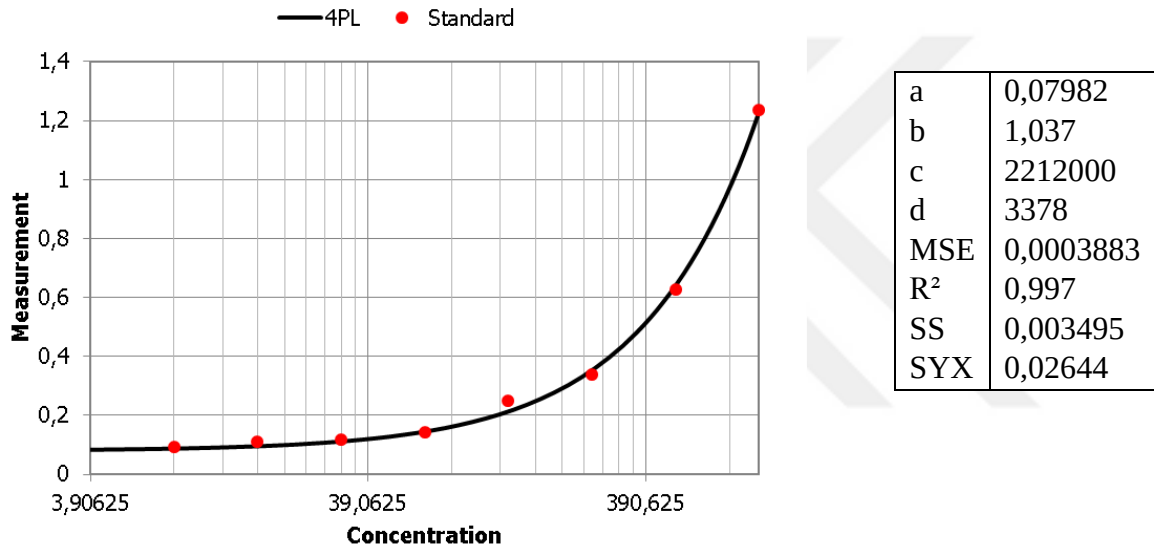
Hastalardan, EDTA'lı vacutainer tüplere standard flebotomi ile 10 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri 3500 rpm'de 5 dk santrifüj edildikten sonra -80 derecede çalışılacağı güne kadar muhafaza edildi.

Analizlere başlamadan önce dondurulmuş örnekler oda sıcaklığında aşamalı olarak çözündürüldü, tekrar çözme-dondurma işlemlerinden kaçınıldı. Tüm numuneler ve kullanılan kitler çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına (18-26°C) getirildi.

3.2.4.1. FGF21 ölçümü

Serum örneklerinde FGF21 ölçümü, Elisa kiti kullanılarak firma protokolüne uygun olarak yapıldı (Elabscience E-EL-H0074). Standartlar ve örnekler, FGF21'e spesifik antikor ile kaplı mikro plate' e eklendi ve sonra İnsan FGF21'e spesifik biyotinlenmiş

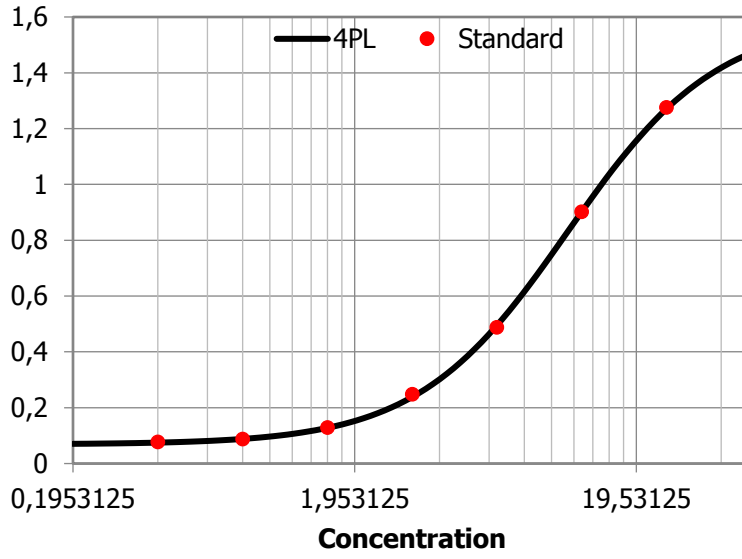
deteksiyon antikoru ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı her bir kuyuya art arda eklendi ve inkübe edildi. Bağlanmayan antikorlar yıkama işlemi ile uzaklaştırıldı. Enzim substratı eklenerek FGF21 olanlarda mavi renk oluşumu gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu, stop solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldı ve mavi renk sarı renge döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. OD değeri, FGF21 konsantrasyonuyla orantılıdır. Numunelerin FGF21 konsantrasyonu, standartların absorbans-konsantrasyon grafiği 4 parametrik lojistik seçilerek çizildi ve elde edilen formüle göre hesaplandı. Sonuçlar, pg/mL olarak ifade edildi.



Şekil 9. FGF21 Standart Grafiği

3.2.4.2.NRG-4 ölçümü

NRG-4 ölçümü, ticari Elisa kiti kullanılarak protokolüne uygun olarak çalışıldı (Elabscience, E-EL-H0890). Yukarıdaki FGF21 işlemlerinin aynısı uygulandı. Reaksiyon sonucu oluşan renkli bileşik 450 nm de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar, Sonuçlar, ng/mL olarak ifade edildi.

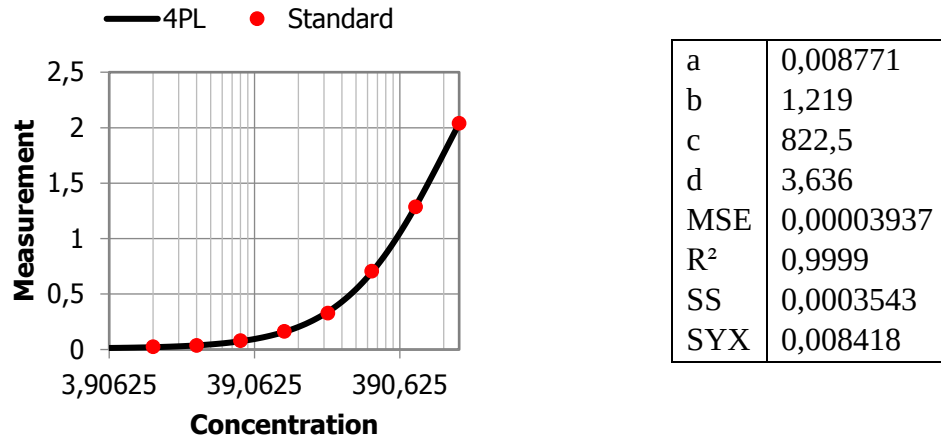


a	0,06854
b	1,633
c	11,14
d	1,592
MSE	0,00002551
R ²	0,9999
SS	0,0002296
SYX	0,006776

Şekil 10. NRG-4 Standart Grafiği

3.2.4.3.İrisin Ölçümü

Serum örneklerindeki İrisin miktarı, Human İrisin ELISA Kit kullanılarak tayin edildi (Elabscience, E-EL-H6120). Bu kit Sandviç-Elisa prensibini kullanır. Standartlar ve örnekler İrisin' e spesifik antikor kaplı kuyulara eklendi. Sonra protokol takip edilip, inkübasyon ve yıkama işlemlerinden sonra oluşsan renk değişimi stop solüsyon ile durdurulup, 450 nm de spektrofotometrik okundu. Numunelerin İrisin konsantrasyonu, standartların absorbans-konsantrasyon grafiği, 4 parametrik lojistik seçilerek çizildi ve elde edilen formüle göre hesaplandı. Sonuçlar, pg/mL olarak ifade edildi.



Şekil 11. İrisin Standart Grafiği

3.3.Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler için SPSS (ver.25) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Normal dağılan veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Kategorik veriler ‘yüzde’ olarak verilmiştir. Tanımlayıcı verilerin yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren iki grubun karşılaştırmalarında Student’s t test, normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil olan obeziteli bireylerin %82,5 ‘i kadın ve ortalama yaşları $34,8 \pm 9,04$ idi. %31’inde çocukluk çağı obezite, %68,5’inde ailede obezite öyküsü mevcuttu. Katılımcıların çoğununu fiziksel aktivite düzeyi azdı ve % 68,3’ünün ailesinde obezite öyküsü vardı (Tablo 8).

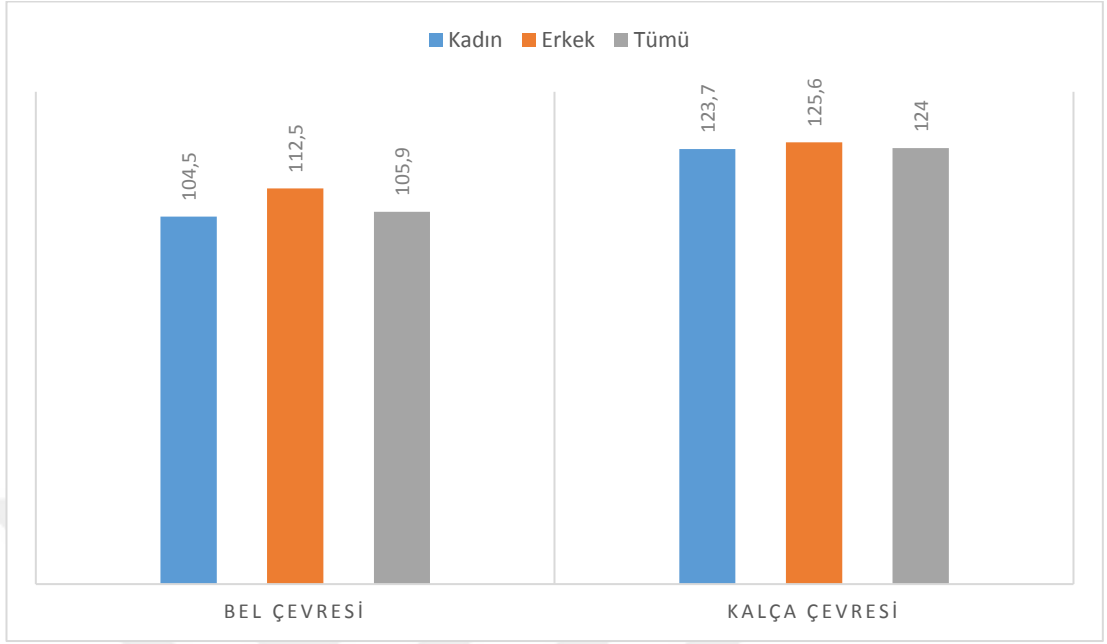
Tablo 8. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

		% (n)
		Ort $\pm$ SS
Cinsiyet	Kadın	82,5 (104)
	Erkek	17,5 (22)
Yaş		$34,8 \pm 9,04$
Çocukluk çağı obezite varlığı		31 (39)
Egzersiz	Haftada 30 dk’dan az	75,4 (95)
alışkanlığı	Haftada 3 kez en az 30 dk	11 (14)
	Haftada en az 5 kez en az 30 dk	13,5 (17)
Günlük öğün sayısı		$2,4 \pm 5,8$
Öğünlerarası yeme alışkanlığı		59,8 (73)
Gece yeme alışkanlığı		33,6 (41)
Ailede obezite varlığı		68,3 (86)
Annede obezite varlığı		59,1 (68)
Babada obezite varlığı		32,2 (37)
Kardeşlerde obezite varlığı		26,1 (30)
Prediyabet		48,8 (62)
	Diyabetes Mellitus	3,3 (4)
Ek Hastalıklar	Akciğer Hastalıkları	0,8 (1)
	Depresyon	4,9 (6)

Çalışmaya alınan obeziteli bireylerin antropometrik ölçümleri Tablo 9’da verilmiştir. Ortanca VKİ 35,6 (30-56,4) kg/m², ortalama kiloları 98,9±17,7 kg, ortalanca vücut yağ yüzdesi % 38,8 (24,1-47,1), ortalama total vücut yağ kütlesi 38,2±11,1 kg, ortalama total vücut kas kütlesi 57,9±9,9 kg, ortalama total yağsız vücut kütlesi 61,1±10,2 kg, total sıvı kütlesi 44,1±7,6 kg ve total kemik kütlesi 3,03±0,5 kg’dır. Vücuttaki yağ ve kas dağılımları Tablo 8’da gösterilmiştir. Katılımcıların ortalama bazal metabolizma hızı 1881,3±328,4, ortalama bel çevresi 105,9 cm, ortalanca kalça çevresi 124 (102-153) cm ve ortalama bel/kalça oranı 0,85±0,07 cm’dir (Grafik 1).

Tablo 9. Katılımcıların antropometrik ölçümleri

	Ort±SS Ortanca (min-maks)		Ort±SS Ortanca (min-maks)
VKİ (kg/m ²)	35,6 (30,0-56,4)	Sol kol kas kütlesi (kg)	2,9 (2,1-10,9)
Kilo (kg)	98,9 ±17,7	Gövde kas kütlesi (kg)	32,2±6,2
Vücut yağ yüzdesi (%)	38,8 (24,1-47,1)		
Total vücut yağ kütlesi (kg)	38,2±11,1		
Total vücut kas kütlesi (kg)	57,9±9,9		
Yağsız vücut kütlesi (kg)	61,1±10,2		
Total vücut sıvı kütlesi (kg)	44,1±7,6		
Total kemik kütlesi (kg)	3,03±0,5		
Sağ bacak yağ kütlesi (kg)	7,7±2,2		
Sol bacak yağ kütlesi (kg)	7,6±2,1		
Sağ kol yağ kütlesi (kg)	2,6±0,9		
Sol kol yağ kütlesi (kg)	2,8±1,1		
Gövde yağ kütlesi (kg)	16,4 (5,8-46,8)		
Sağ bacak kas kütlesi (kg)	9 (6,4-17,7)		
Sol bacak kas kütlesi (kg)	9 (6,4-18,3)		
Sağ kol kas kütlesi (kg)	2,8 (2,0-11,2)		



Grafik 1. Katılımcıların cinsiyete göre bel ve kalça çevreleri

Metabolik sağlıklı ve sağlıklı olmayan obeziteli gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi ($p=0,44$; $p=0,39$). Her iki grup arasında çocukluk çağı obezitesi varlığı, fiziksel aktivite durumu, beslenme alışkanlıkları ve ailede obezite varlığı açısından fark yoktu. Babada obezite varlığı oranı metabolik olarak sağlıklı obeziteli grupta daha fazlaydı ($p=0,03$). Ek hastalıklardan diyabet varlığı metabolik sağlıklı grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,046$) (Tablo 10).

Tablo 10. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Metabolik Fenotip		
		Metabolik sağlıksız	Metabolik sağlıklı	p
		% (n)	% (n)	
		Ort±SS	Ort±SS	
Cinsiyet	Kadın	80 (52)	85,2 (52)	0,44
	Erkek	20 (13)	14,8 (9)	
Yaş		35,7±8,2	33,9±9,8	0,39
Çocukluk çağı obezite varlığı		27,7 (18)	34,4 (21)	0,41
Egzersiz	Haftada 30 dk'dan az	81,5 (53)	68,9 (42)	0,13
alışkanlığı	Haftada 3 kez en az 30 dk	6,2 (4)	16,4 (10)	
	Haftada en az 5 kez en az 30 dk	12,3 (8)	14,8 (9)	
Günlük öğün sayısı		2,4±0,5	2,3±0,6	0,43
Öğünlerarası yeme alışkanlığı		55,6 (35)	64,4 (38)	0,32
Gece yeme alışkanlığı		39,7 (25)	27,1 (16)	0,14
Ailede obezite varlığı		70,8 (46)	65,6 (40)	0,53
Annede obezite varlığı		58,6 (34)	59,6 (34)	0,91
Babada obezite varlığı		41,4 (24)	22,8 (13)	0,03
Kardeşlerde obezite varlığı		29,3 (17)	22,8 (13)	0,42
Prediyabet		68,8 (45)	27,1 (17)	<0,001
Ek hastalıklar				
	Diyabetes Mellitus	6,5 (4)	0 (0)	0,046
	Akciğer hastalıkları	1,6 (1)	0 (0)	0,32
	Depresyon	1,6 (1)	8,3 (5)	0,08

Tablo 11.1. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Metabolik Fenotip		
	Metabolik sağlıklı	Metabolik sağlıklı	
	Ort±SS	Ort±SS	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
VKI (kg/m ²)	36 (30,0-56,4)	35,5 (30,0-48,6)	0,39
Kilo (kg)	100,3±19,2	97,3±16,09	0,27
Vücut yağ yüzdesi (%)	37,9 (24,1-47,1)	39,2 (25,7-35,8)	0,5
Total vücut yağı (kg)	38,7±12,9	37,6±8,8	0,69
Total vücut kası (kg)	59,1±10,1	56,7±9,7	0,15
Yağsız vücut kütlesi (kg)	62,3±10,4	59,9±9,8	0,13
Total vücut sıvı kütlesi (kg)	45,1±8,1	43,1±7,1	0,14
Total kemik kütlesi (kg)	3,06±0,5	3,01±0,4	0,27
Sağ bacak yağ kütlesi (kg)	7,6±2,5	7,7±1,9	0,78
Sol bacak yağ kütlesi (kg)	7,6±2,4	7,6±1,8	0,65
Sağ kol yağ kütlesi (kg)	2,6±1,06	2,6±0,8	0,79
Sol kol yağ kütlesi (kg)	2,9±1,2	2,8±1,0	0,96
Gövde yağ kütlesi (kg)	15,8 (5,8-46,8)	16,6 (6,5-30,2)	0,40
Sağ bacak kas kütlesi (kg)	9,2 (6,8-17,7)	8,8 (6,4-15,4)	0,19
Sol bacak kas kütlesi (kg)	9,2 (6,7-18,3)	8,7 (6,4-15,3)	0,14
Sağ kol kas kütlesi (kg)	2,8 (2,0-6,3)	2,7 (2,0-11,2)	0,17
Sol kol kas kütlesi (kg)	3,0 (2,1-6,4)	2,8 (2,1-10,9)	0,16
Gövde kas kütlesi (kg)	34,3 (3,6-44,4)	31,3 (8,9-41,7)	0,08

Tablo 11.2. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre bel ve kalça çevrelerinin karşılaştırılması

	Metabolik Fenotip		
	Metabolik sağlıklı	Metabolik sağlıklı	
	Ort±SS	Ort±SS	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Bel çevresi (cm)	104,0±12,4	105,7±11,6	0,94
<i>Bel çevresi (cm) (kadın)</i>	105,0±10,2	104,1±10,1	0,56
<i>Bel çevresi (cm) (erkek)</i>	110,4±18,8	115,4±15,4	0,21
Kalça çevresi (cm)	124,0 (102,0-153,0)	125,0 (104,0-147,0)	0,54
<i>Kalça çevresi (cm) (kadın)</i>	123,4±9,2	123,9±8,6	0,89
<i>Kalça çevresi (cm) (erkek)</i>	124,0±11,7	128,0±7,3	0,08
Bel/kalça oranı	0,85±0,07	0,84±0,07	0,22

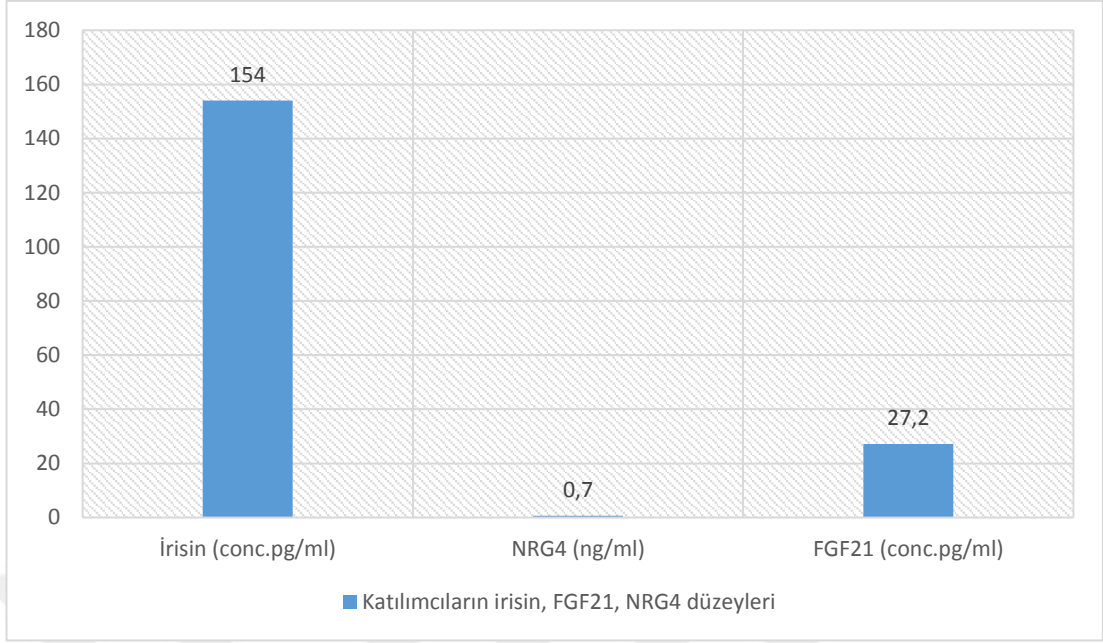
Metabolik sağlıklı ve sağlıklı obeziteli iki grup arasında VKİ, kilo, total vücut yağı, vücut kası, yağsız vücut kütlesi, total sıvı kütlesi, total kemik kütlesi, yağ ve kas dağılımı (Tablo 11.1), bel, kalça çevresi ve bel/kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Tablo 11.2).

Katılımcıların laboratuvar ölçümleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Ortanca açlık kan şekeri 92,0 (61,0-144,0), ortalanca HbA1c 5,7 (4,5-8,0), ortalanca c-peptid 2,9 (1,2-7,6), ortalanca insülin 16,1 (2,7-93,4), ortalanca HOMA-IR 3,7 (0,6-33,2), ortalanca HDL ve LDL 49,4±12,4 ve 106,4±29,5, ortalanca TG 118,5 (53,0-608,0)’dir.

Tablo 12. Katılımcıların laboratuvar ölçümleri

	Ort±SS Ortanca (min-maks)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	92,0 (61,0-144,0)
HbA1c (%)	5,7 (4,5-8,0)
c-peptid (ng/ml)	2,9 (1,2-7,6)
İnsülin	16,1 (2,7-93,4)
HOMA-IR	3,7 (0,6-33,2)
Total kolesterol (mg/dl)	177,0 (11,3-254,0)
HDL (mg/dl)	49,4±12,4
LDL (mg/dl)	106,4±29,5
TG (mg/dl)	118,5 (53,0-608,0)
B12 vitamini (pg/ml)	320,0 (157-851,0)
Üre (mg/dl)	23,4±6,2
Kreatinin (mg)	0,7±0,6
Ürik asit (mg/dl)	4,9±1,1
TSH (mIU/L)	2,2±1,2
D vitamini (IU)	13,0 (3,0-43,0)

Obeziteli katılımcıların ortalanca irisin, NRG-4 (ng/ml), ve FGF-21 düzeyleri sırasıyla 154,0 (3,3-3364,0), 0,7 (0,04-10,2) ve 27,2 (0,4-461,8)’dir (Grafik 2).



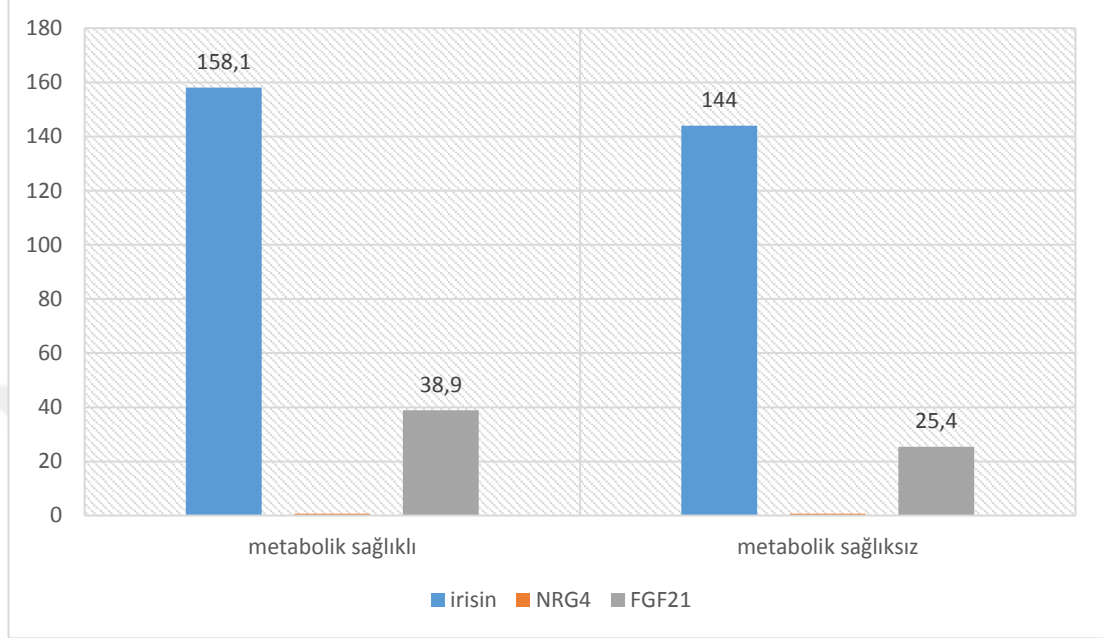
Grafik 2. Katılımcıların irisin, FGF21 ve NRG4 düzeyleri

Obeziteli katılımcıların metabolik fenotiplerine göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir. Metabolik sağlıklı obeziteli bireylerin açlık kan şekeri, HbA1c, c-peptid, LDL ve TG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekken ($p=0,016$; $p<0,001$; $p=0,01$; $P=0,03$; $p<0,001$), metabolik sağlıklı obeziteli bireylerin HDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Metabolik Fenotip		
	Metabolik sağlıklı	Metabolik sağlıklı	
	Ort±SS	Ort±SS	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	95,5 (71,0-144,0)	91,0 (61,0-99,0)	0,016
HbA1c (%)	6,0 (4,7-8,0)	5,4 (4,5-6,1)	<0,001
c-peptid (ng/ml)	3,2 (1,9-7,6)	2,6 (1,2-6,6)	0,01
İnsülin	16,7 (2,7-93,4)	14,8 (2,8-48,7)	0,35
HOMA-IR	3,9 (0,6-33,2)	3,38 (0,6-33,2)	0,29
Total kolesterol (mg/dl)	185,0 (11,3-254,0)	173,0 (99,0-248,0)	0,06
HDL (mg/dl)	42,6±9,2	56,6±11,2	<0,001
LDL (mg/dl)	114,2±27,07	98,3±29,9	0,003
TG (mg/dl)	146,0 (53,0-608,0)	98,0 (5,0-155,0)	<0,001
B12 vitamini (pg/ml)	294,0 (170,0-851,0)	324,5 (157,0-694,0)	0,49
Üre (mg/dl)	23,7±6,8	23,07±5,5	0,64
Kreatinin (mg)	0,8±0,9	0,6±0,1	0,10
Ürik asit (mg/dl)	5,05±1,09	4,7±1,1	0,11
TSH (mIU/L)	2,08±1,03	2,4±1,4	0,25
D vitamini (IU)	13,0 (3,0-43,0)	13,6 (4,9-30,0)	0,63
İrisin (conc.pg/ml)	144,0 (10,1-3364,0)	158,1 (3,3-2666,0)	0,73
NRG-4 (ng/ml)	0,7 (0,09-10,2)	0,7 (0,04-4,5)	0,39
FGF-21 (conc.pg/ml)	25,4 (0,4-291,3)	38,9 (1,8-461,8)	0,32

Metabolik sağlıklı obeziteli bireylerle metabolik sağlıksız obeziteli bireyler arasında irisin, NRG4 ve FGF21 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (Tablo 13) (Grafik 3).



Grafik 3. Metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli bireylerin irisin, NRG4 ve FGF21 düzeyleri

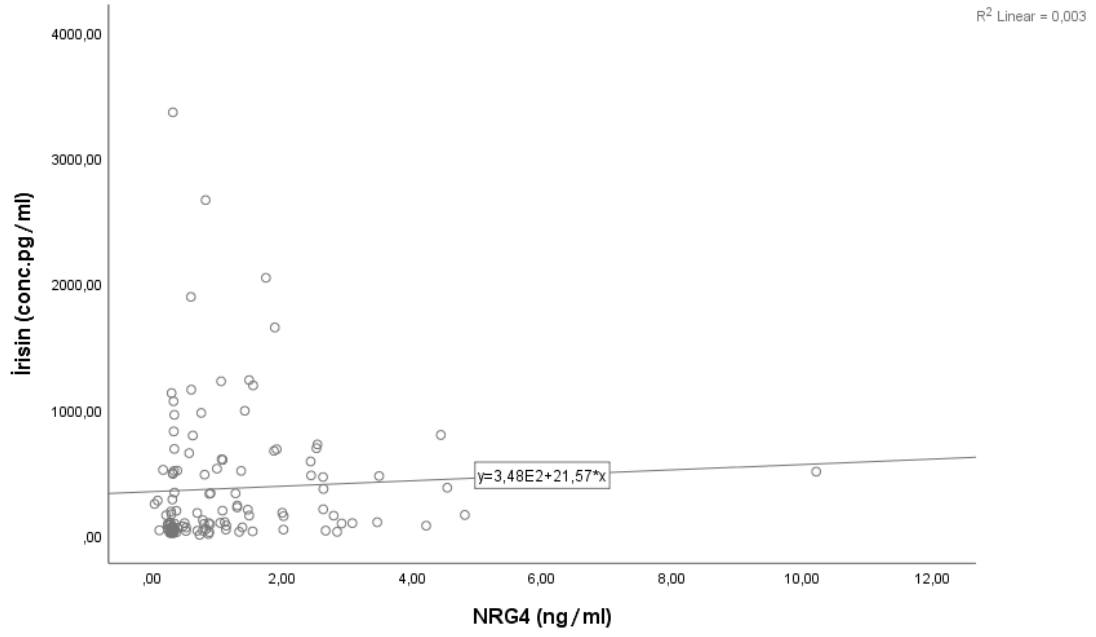
İrisinin VKİ, sağ bacak ve sol bacak yağ kütlesi, sağ kol ve sol kol yağ kütlesi ile ters yönde anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır ($r=-0,183$, $p= 0,044$; $r= -0,193$, $p=0,033$; $r=-0,227$, $p=0,012$; $r=-0,236$, $p=0,009$; $r=-0,227$, $p=0,012$). NRG4 ve FGF21'in ise obeziteli bireylerin herhangi bir antropometrik ölçümü ile anlamlı ilişkisi olmadığı görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 14.1. Obeziteli bireylerin antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		İrisin (conc.pg/ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ml)
Yaş	r	0,175	-0,037	0,113
	p	0,055	0,685	0,217
VKI (kg/m ²)	r	-0,183	0,001	0,137
	p	0,044	0,991	0,134
Kilo (kg)	r	-0,118	0,007	0,019
	p	0,194	0,937	0,837
Yağ yüzdesi (%)	r	-0,264	-0,056	0,121
	p	0,003	0,541	0,186
Total vücut yağ kütlesi (kg)	r	-0,156	-0,037	0,104
	p	0,086	0,687	0,254
Total vücut kas kütlesi (kg)	r	0,016	0,050	-0,047
	p	0,857	0,587	0,610
Total vücut sıvı kütlesi (kg)	r	-0,006	0,011	-0,061
	p	0,946	0,903	0,504
Yağsız vücut kütlesi (kg)	r	0,007	0,040	-0,054
	p	0,936	0,663	0,557
Total kemik kütlesi (kg)	r	0,029	0,066	-0,035
	p	0,752	0,471	0,699
Sağ bacak yağ kütlesi (kg)	r	-0,193	0,032	0,106
	p	0,033	0,728	0,243
Sol bacak yağ kütlesi (kg)	r	-0,227	0,014	0,144
	p	0,012	0,879	0,112

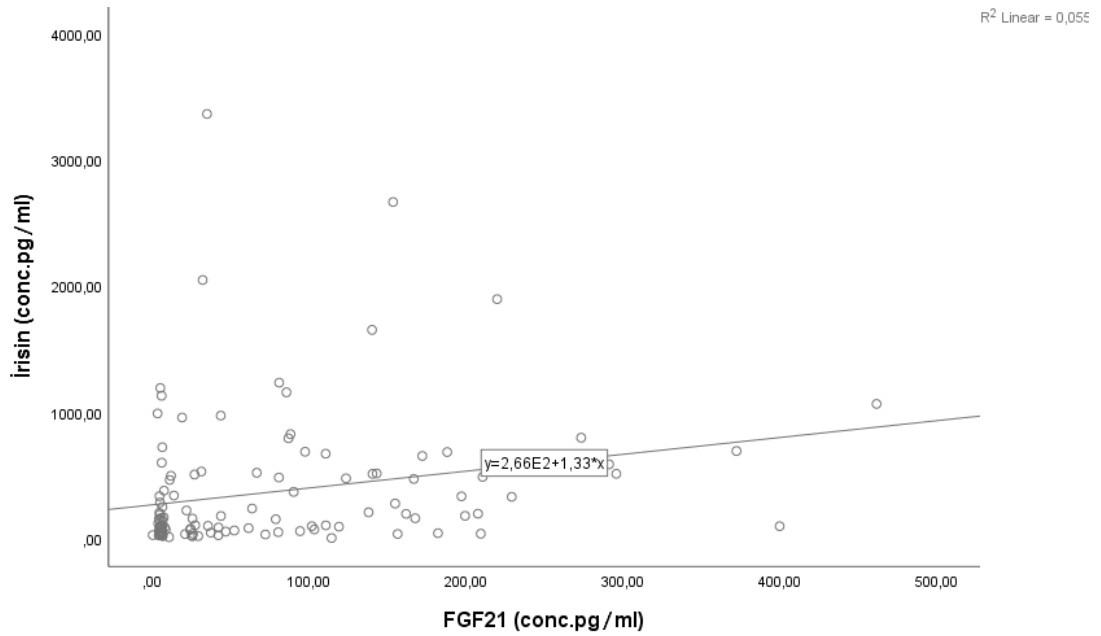
Tablo 14.2. Obeziteli bireylerin antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		İrisin (conc.pg/ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ml)
	r	-0,236	0,022	0,144
Sağ kol yağ kütlesi (kg)	p	0,009	0,811	0,113
	r	-0,227	0,015	0,140
Sol kol yağ kütlesi (kg)	p	0,012	0,868	0,123
	r	-0,139	0,003	-0,017
Gövde yağ kütlesi (kg)	p	0,127	0,973	0,851
	r	0,019	-0,003	-0,095
Sağ bacak kas kütlesi (kg)	p	0,838	0,975	0,298
	r	0,013	-0,003	-0,084
Sol bacak kas kütlesi (kg)	p	0,889	0,973	0,358
	r	0,028	-0,043	0,009
Sağ kol kas kütlesi (kg)	p	0,763	0,642	0,926
	r	0,013	-0,040	0,006
Sol kol kas kütlesi (kg)	p	0,890	0,661	0,947
	r	-0,009	0,049	0,043
Gövde kas kütlesi (kg)	p	0,922	0,594	0,642
	r	-0,033	0,27	-0,047
Bazal metabolizma hızı	p	0,722	0,765	0,603
	r	-0,078	0,028	0,144
Bel çevresi (cm)	p	0,394	0,757	0,113
	r	-0,151	-0,056	0,087
Kalça çevresi (cm)	p	0,096	0,537	0,341
	r	0,030	0,096	0,125
Bel/kalça oranı	p	0,746	0,294	0,170



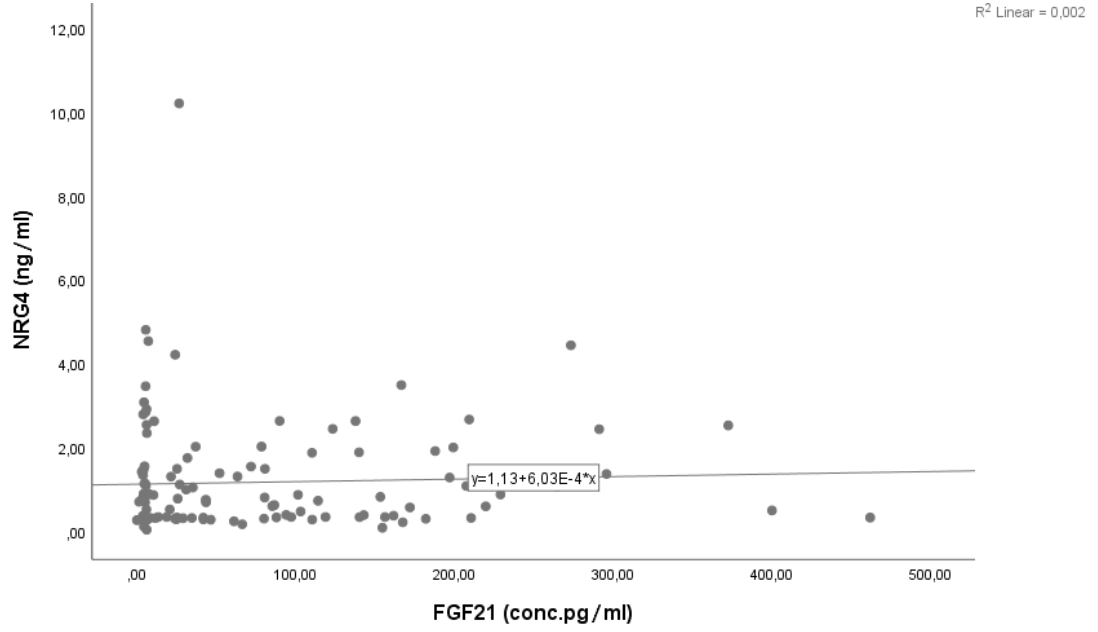
Grafik 4. İrisin ve NRG4 korelasyon grafiği

Katılımcıların irisin ve NRG4 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0,054$; $p=0,560$) (Grafik 4).



Grafik 5. İrisin ve FGF21 korelasyon grafiği

Katılımcıların irisin ve FGF21 düzeyleri arasında anlamlı, pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,235$; $p=0,010$) (Grafik 5).



Grafik 6. NRG4 ve FGF21 korelasyon grafiği

Katılımcıların NRG4ve FGF21 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0,042$; $p=0,650$) (Grafik 6).

Tablo 14.1. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		Metabolik Sağlıksız Fenotip			Metabolik Sağlıklı Fenotip		
		İrisin (conc. pg/ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.p g/ml)	İrisin (conc.pg/m l)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ ml)
Yaş	r	0,230	-0,89	0,161	0,116	0,003	0,121
	p	0,070	0,492	0,215	0,389	0,981	0,361
VKI (kg/m ²)	r	-0,243	-0,034	0,224	-0,081	0,040	0,090
	p	0,053	0,790	0,080	0,547	0,765	0,497
Kilo (kg)	r	-0,168	-0,007	0,123	-0,040	0,006	-0,034
	p	0,184	0,956	0,340	0,766	0,967	0,800
Yağ yüzdesi (%)	r	-0,237	-0,76	0,167	-0,309	0,023	0,063
	p	0,060	0,553	0,195	0,019	0,866	0,636
Total vücut yağ kütlesi (kg)	r	-0,156	-0,069	0,206	-0,161	0,025	0,029
	p	0,219	0,589	0,108	0,230	0,850	0,827
Total vücut kas kütlesi (kg)	r	-0,038	0,045	0,012	0,087	0,016	-0,045
	p	0,767	0,727	0,925	0,518	0,904	0,737
Total vücut sıvı kütlesi (kg)	r	-0,56	0,003	0,024	0,061	-0,027	-0,078
	p	0,665	0,983	0,854	0,653	0,838	0,557
Yağsız vücut kütlesi (kg)	r	-0,042	0,042	0,020	0,073	-0,007	-0,063
	p	0,740	0,744	0,876	0,590	0,956	0,636
Total kemik kütlesi (kg)	r	0,011	0,076	0,036	0,056	0,014	-0,073
	p	0,928	0,555	0,778	0,680	0,914	0,580

Obeziteli katılımcılar metabolik fenotiplerine göre ayrı ayrı incelendiğinde, hem metabolik sağlıklı, hem de metabolik sağlıksız fenotipte irisın, NRG4 ve FGF21'in yaş, VKİ, kilo, total yağ, kas, sıvı, kemik kütlesi ve yağsız vücut kütlesi ile anlamlı korelasyon görülmemiştir (Tablo 14.1).

Tablo 14.2. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		Metabolik Sağlıksız Fenotip			Metabolik Sağlıklı Fenotip		
		İrisin (conc. pg/ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.p g/ml)	İrisin (conc.p g/ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ ml)
Sağ bacak yağ kütlesi (kg)	r	-0,239	0,003	0,128	-0,109	0,105	0,080
	p	0,059	0,981	0,320	0,417	0,434	0,546
Sol bacak yağ kütlesi (kg)	r	-0,288	-0,035	0,229	-0,120	0,115	0,084
	p	0,021	0,787	0,074	0,372	0,389	0,527
Sağ kol yağ kütlesi (kg)	r	-0,299	-0,014	0,217	-0,132	0,088	0,103
	p	0,017	0,914	0,091	0,327	0,510	0,439
Sol kol yağ kütlesi (kg)	r	-0,286	-0,014	0,226	-0,130	0,073	0,085
	p	0,022	0,92	0,077	0,336	0,587	0,524
Sağ bacak kas kütlesi (kg)	r	0,002	0,022	-0,066	0,039	-0,084	-0,092
	p	0,990	0,865	0,616	0,775	0,531	0,491
Sol bacak kas kütlesi (kg)	r	-0,014	0,023	-0,044	0,047	-0,091	-0,085
	p	0,912	0,861	0,738	0,729	0,495	0,521
Sağ kol kas kütlesi (kg)	r	0,030	-0,006	-0,016	0,030	-0,092	0,020
	p	0,813	0,963	0,904	0,824	0,491	0,879
Sol kol kas kütlesi (kg)	r	0,011	-0,007	-0,003	0,016	-0,088	0,013
	p	0,932	0,955	0,983	0,904	0,509	0,922

Katılımcılar metabolik fenotiplerine göre ayrı ayrı incelendiğinde, metabolik sağlıklı grupta irisin ile sol bacak yağ kütlesi arasında ters yönlü zayıf ilişki ($r=-0,288$, $p=0,021$), sağ ve sol kol yağ kütlesi arasında da ters yönlü zayıf ilişki olduğu ($r=-0,299$, $p=0,022$; $r=-0,286$, $p=0,022$) gösterilmiştir. Metabolik sağlıklı grupta ise yağ yüzdesi ile irisin arasında ters ilişki görülmüştür ($r=-0,309$, $p=0,019$). Ekstremitelerdeki yağ ve kas kütlesi ile NRG4 ve FGF21 arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 14.2).

Tablo 14.3. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre antropometrik ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		Metabolik Sağlıksız Fenotip			Metabolik Sağlıklı Fenotip		
		İrisin (conc.pg/ ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ ml)	İrisin (conc.pg/ ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/m l)
Gövde yağ kütlesi (kg)	r	-0,133	-0,075	0,037	-0,147	0,187	-0,080
	p	0,294	0,560	0,778	0,276	0,159	0,545
Gövde kas kütlesi (kg)	r	-0,049	0,112	0,122	0,031	-0,105	0,041
	p	0,708	0,391	0,353	0,817	0,434	0,755
Bazal metaboliz ma hızı	r	-0,083	0,029	0,028	0,037	-0,013	-0,065
	p	0,513	0,822	0,829	0,787	0,920	0,627
Bel çevresi (cm)	r	-0,158	0,035	0,064	0,040	0,013	0,192
	p	0,212	0,784	0,624	0,770	0,921	1,146
Kalça çevresi (cm)	r	-0,196	-0,115	0,145	-0,073	0,080	0,020
	p	0,120	0,369	0,262	0,588	0,551	0,879
Bel/kalça oranı	r	-0,033	0,153	-0,050	0,131	-0,051	0,288
	p	0,796	0,231	0,699	0,332	0,703	0,027

Metabolik sağlıklı ve sağlıklı olmayan obeziteli katılımcıların gövde yağ ve kas kütlesi, bazal metabolizma hızı, bel ve kalça çevresi ve bel/kalça oranı ile irisin, NRG4 ve FGF21 arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmadı (Tablo 14.3).

Tablo 15.1. Obeziteli bireylerin laboratuvar bulgularının kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		İrisin (conc.pg/ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ml)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	r	-0,139	-0,025	-0,027
	p	0,133	0,119	0,771
HbA1c (%)	r	-0,015	-0,007	-0,023
	p	0,873	0,937	0,800
c-peptid (ng/ml)	r	-0,094	-0,084	-0,090
	p	0,337	0,394	0,363
İnsülin	r	-0,057	-0,047	0,005
	p	0,543	0,617	0,958
Total kolesterol (mg/dl)	r	0,064	-0,034	-0,045
	p	0,486	0,710	0,620
HDL (mg/dl)	r	0,021	0,025	0,161
	p	0,821	0,786	0,760
LDL (mg/dl)	r	0,031	-0,029	-0,127
	p	0,739	0,750	0,166
TG (mg/dl)	r	-0,030	0,209	-0,140
	p	0,739	0,021	0,125

Tablo 15.1.Obeziteli bireylerin laboratuvar bulgularının kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		İrisin (conc.pg/ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ml)
B12 vitamini (pg/ml)	r	0,037	-0,129	-0,069
	p	0,702	0,186	0,481
Üre (mg/dl)	r	0,037	0,126	0,060
	p	0,696	0,179	0,523
Kreatinin (mg)	r	-0,005	-0,059	-0,078
	p	0,963	0,549	0,433
Ürik asit (mg/dl)	r	-0,002	0,050	-0,174
	p	0,986	0,614	0,078
TSH (mIU/L)	r	-0,077	0,134	-0,006
	p	0,427	0,166	0,954
D vitamini (IU)	r	0,219	-0,187	-0,085
	p	0,033	0,071	0,417

Obeziteli bireylerin laboratuvar bulgularının kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu incelendiğinde, irisin ile D vitaminin aynı yönde anlamlı zayıf ilişkili ($r=0,219$, $p=0,033$), NRG4'ün TG ile aynı yönde anlamlı zayıf ilişkili olduğu ($r=0,209$, $p=0,021$) gösterilmiştir. FGF21'in herhangi bir laboratuvar bulgusu ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. (Tablo 15.1) (Tablo 15.2)

Tablo 16.1. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre laboratuvar ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		Metabolik Sağlıksız Fenotip			Metabolik Sağlıklı Fenotip		
		İrisin (conc.pg/ ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.p g/ml)	İrisin (conc.pg/m l)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ ml)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	r	-0,157	-0,150	-0,030	-0,124	0,235	0,091
	p	0,219	0,245	0,817	0,362	0,079	0,498
HbA1c (%)	r	-0,098	-0,131	0,103	0,131	0,094	0,084
	p	0,441	0,306	0,427	0,331	0,482	0,525
c-peptid (ng/ml)	r	-0,137	-0,205	-0,060	-0,040	0,111	-0,093
	p	0,305	0,125	0,659	0,788	0,452	0,528
İnsülin	r	-0,135	-0,082	-0,097	0,109	0,007	0,113
	p	0,304	0,537	0,467	0,433	0,962	0,412
Total kolesterol (mg/dl)	r	0,126	0,004	0,070	-0,047	-0,168	-0,084
	p	0,322	0,972	0,590	0,731	0,209	0,526
HDL (mg/dl)	r	0,148	0,043	0,328	-0,069	0,227	-0,070
	p	0,245	0,736	0,009	0,612	0,086	0,596
LDL (mg/dl)	r	0,087	0,027	0,002	-0,059	-0,206	-0,118
	p	0,496	0,832	0,989	0,662	0,121	0,375
TG (mg/dl)	r	-0,102	0,248	-0,185	0,152	-0,158	0,058
	p	0,423	0,050	0,150	0,259	0,237	0,664

Katılımcılar metabolik fenotiplerine göre ayrı ayrı incelendiğinde, metabolik sağlıksız grupta HDL ve FGF21 arasında aynı yönlü orta düzeyde ilişki ($r=0,328$, $p=0,009$), TG ile NRG4 arasında aynı yönlü zayıf ilişki olduğu ($r=0,248$, $p=0,050$), irisinin ise açlık

kan şekeri, HbA1c, c-peptid, insülin ve lipid parametreleriyle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Metabolik sağlıklı grupta da irisin, NRG4 ve FGF21 ile açlık kan şekeri, HbA1c, c-peptid, insülin ve lipid parametreleriyle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 16.1).

Tablo 16.2. Obeziteli bireylerin metabolik fenotiplerine göre laboratuvar ölçümlerinin kahverengi yağ doku ilişkili hormonlarla korelasyonu

		Metabolik Sağlıksız Fenotip			Metabolik Sağlıklı Fenotip		
		İrisin (conc.pg/ ml)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.p g/ml)	İrisin (conc.pg/m l)	NRG4 (ng/ml)	FGF21 (conc.pg/ ml)
B12 vitamini (pg/ml)	r	-0,023	-0,102	0,076	0,156	-0,194	0,019
	p	0,865	0,454	0,583	0,284	0,177	0,894
Üre (mg/dl)	r	0,129	0,178	0,182	-0,129	-0,012	-0,013
	p	0,324	0,176	0,170	0,349	0,928	0,925
Kreatinin (mg)	r	-0,019	-0,077	-0,094	0,070	-0,105	-0,065
	p	0,889	0,586	0,509	0,630	0,464	0,648
Ürik asit (mg/dl)	r	0,037	0,022	-0,055	-0,073	0,064	-0,235
	p	0,789	0,875	0,696	0,624	0,660	0,100
TSH (mIU/L)	r	-0,208	0,104	-0,099	0,063	0,236	0,041
	p	0,114	0,439	0,465	0,669	0,099	0,777
D vitamini (IU)	r	0,358	-0,241	-0,222	0,008	-0,091	-0,009
	p	0,012	0,099	0,134	0,959	0,549	0,951

Metabolik sağlıksız grupta D vitamini ile irisin arasında aynı yönde orta düzeyde ilişki varken ($r=0,358$, $p=0,012$), B12 vitamini, üre, kreatinin, ürik asit ve TSH ile anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir. FGF21 ve NRG4 ile B12 vitamini, üre, kreatinin, ürik asit, TSH ve D vitamini arasında anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Metabolik sağlıklı grupta ise herhangi bir kahverengi yağ doku ilişkili hormon ile laboratuvar parametresi arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 16.2).



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, VKİ, yağ, kas, yağsız vücut kütlesi, yağ ve kas dağılımı açısından eşitlenmiş metabolik sağlıklı ve metabolik sağlıksız obeziteli iki grubun irisin, FGF-21 ve NRG-4 düzeylerinin birbirine benzer olduğu sonucu ortaya çıktı.

İrisin, adipoz dokuda UCP-1 artışı sağladığı ve beyaz yağ dokusunu kahverengileştirici etkisi olduğu gösterilmiş bir myokindir (131). Bu etkilerinden dolayı metabolik sağlığa olumlu etkisi ve obeziteye karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür fakat irisin ve obezite ilişkisini araştırmak için yapılan çalışmalarda beklenen sonuçlar görülmemiştir. VKİ ve yağ kütlesi daha yüksek kişilerde daha yüksek irisin düzeyleri görülmüş (128–130,132,133), yapılan bir bariatrik cerrahi çalışmasında bariatrik cerrahi ile kilo veren bireylerde irisin düzeylerinin de azaldığı gözlemlenmiştir (130). Aynı şekilde çalışmalarda irisinin kilo, VKİ ve vücut yağ kütlesi ile de pozitif yönde anlamlı korelasyonunun olduğu da gösterilmiştir (128,129,133,134). Diğer yandan tam tersi sonuçların bulunduğu çalışmalar da vardır. Moreno-Naverrete ve ark'nın 69 diyabeti olmayan ve VKİ ortalaması 27.61 ± 3.8 olan bireyle yaptıkları çalışmada obez bireylerde serum irisin düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (131). Benzer şekilde bazı çalışmalarda irisinin VKİ ve yağ kütlesi ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (131,135,136). Bu çalışmalardan tamamen farklı olarak irisin ve VKİ arasında pozitif ya da negatif bir ilişki saptamayan çalışmalar da vardır (130,137–139). Bütün bu çalışmalarda ortaya çıkan farklı sonuçların sebebi örneklemelerin ve çalışma metotlarının birbirinden farklı olması olabilir (farklı VKİ'lerine, metabolik özelliklere ve yaşlara sahip olan katılımcılar). Yine de çoğu çalışma irisin düzeylerinin obez bireylerde daha fazla olduğunu ve VKİ ve yağ miktarı

ile doğru orantılı olarak arttığını göstermiştir (62,128,134,135,140–142). Bu durum, obezite düzeyi arttıkça, obeziteden korunmak için kompensatuar olarak irisin artışı ve zamanla irisin direncinin gelişmesiyle birlikte daha çok irisin salgılanmasıyla açıklanmıştır (62,132). Çalışmamıza alınan bireylerin hepsi obez olup obez olmayan kişilerle karşılaştırılması yapılmamıştır fakat irisin, VKİ ve yağ yüzdesi korelasyonu incelendiğinde, irisin, VKİ ve yağ yüzdesi ile irisin arasında ters bir korelasyon çıkmıştır. Bu da irisinin obeziteden koruyucu bir hormon olduğu hipotezini desteklemektedir. Yalnız dikkat çeken başka bir bulgumuz, metabolik sağlıklı ve sağlıklı grupta bu korelasyonların farklı çıkmasıdır. Metabolik sağlıklı grupta, kol ve bacaklardaki yağ kütlesi ile irisin arasında negatif korelasyon olduğu fakat yağ yüzdesi ile irisin arasında herhangi bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Metabolik sağlıklı grupta ise, sadece irisin ile yağ yüzdesi arasında ters ilişki görülmüştür. Metabolik sağlıklı grupta irisinin obeziteden koruyucu rolü devam ediyor olabilir, fakat irisin metabolik sağlıklı grupta metabolik sağlıksızlığı kompanse edebilmek için daha çok artmış ve irisin direncinden dolayı da bu artış ile vücut yağ yüzdesi arasındaki korelasyon kaybolmuş olabilir. Diğer yandan irisin iskelet kasından da salgılanan bir adipomyokindir ve egzersiz irisin salgılanmasının en önemli tetikleyicisidir. Kol ve bacakların hareketli olması, irisin salgılanmasını arttırdığı için buralardaki yağ doku miktarını azaltıyor olabilir. Fakat korelasyon olması nedenselliği değil birlikteliği gösterir, bu nedenle bu konuyu açıklayabilmek için ilgili daha çok ve geniş örneklemli çalışma yapmak gerekir.

İrisinin metabolizma hastalıklarından koruyucu yeri çok iyi bilinmemekte olsa da tip 2 diyabet, yağlı karaciğer gibi obezite ile ilişkili metabolik hastalıklardan koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir (132). Egzersizin irisin düzeyi üzerine etkisini

araştıran bir çalışmada metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerin bazal irisin düzeyleri karşılaştırıldığında metabolik sendromlu kişilerde irisin düzeyinin daha yüksek olduğunu fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır. Çalışmada metabolik sendromu olan 6 kişi, metabolik sendromu olmayan 14 kişi mevcuttu ve en önemli kısıtlılığı güç analizi ile yapılan en düşük örneklem sayısına (her bir grup için 31 kişi) ulaşamamasıydı. Bu nedenle sonuçların çok güvenilir olmadığı, bu çalışmanın daha fazla kişiyle yapılması gerektiği söylenmiştir (143). Hee ve ark. metabolik sendromu olan kişilerin irisin düzeylerinin metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (140). Diğer yandan Yan ve ark. metabolik sendromlu bireylerin irisin düzeylerinin metabolik sendromu olmayanlara göre daha düşük olduğunu söylemiştir (144). Çalışmamıza benzer şekilde dizayn edilmiş metabolik sağlıklı ve sağlıklı fazla kilolu ve obeziteli bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, metabolik sağlıklı obeziteli kişilerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek irisin düzeyleri bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda, metabolik sağlıklı obeziteli kişilerde irisin düzeyi daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Belki örneklem sayısı arttırılarak istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşılabilir. Metabolik sendrom irisin ilişkisi ile ilgili literatürde bir konsensüs oluşmamıştır, çalışmaların örneklemelerinin farklı olması, farklı özelliklere sahip katılımcıların dahil edilmesi bu durumun sebebi olabilir

Yapılan bir çalışmada irisinin yaş ile anlamlı bir korelasyonunun olmadığı gösterilmiştir (128). Bazı çalışmalarda yaş ile irisin düzeylerinin ters orantılı olduğu bulunmuştur (129,130). Çalışmamızda yaş ile irisin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Çalışmamıza 20-50 yaş arası katılımcıları aldık, yaş

aralığının dar olması yaş ile irisin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olmamasının nedeni olabilir.

Choi ve ark irisin düzeylerinin HbA1c ve 2. Saat kan şekeri ile negatif ilişkili olduğunu (136), Yan ve ark. ve Sesti ve ark. da aynı şekilde açlık insülin ve HbA1c ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (144,146). Bazı çalışmalarda irisinin açlık glukozu (134) ve açlık kan glukozu ve homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ile doğru orantılı olduğunu bildirilmiştir (130,140,142). Stengal ve ark. serum irisin ve kan glukoz düzeyleri arasında bir ilişki bulamamışken, insülin düzeyleri ile pozitif ilişki saptamıştır (128). Başka çalışmalarda glukoz, HbA1c, TG, HDL ve insülin ile ilişki gösterilememiştir (131,147). Bizim çalışmamızda da irisin, glukoz, HbA1c, TG, HDL, insülin ve HOMA-IR ile herhangi bir korelasyon saptayamadık. Çalışma popülasyonumuzun hem metabolik sağlıklı hem de metabolik sağlıklı obeziteli gruplarında glikoz, HbA1c ve lipid ortalama değerlerinin çok kötü olmaması, irisin ile bir korelasyon oluşmamasına sebep olmuş olabilir.

Literatür incelendiğinde, D vitamini ve irisin arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır. Tip 2 diyabetli ve fazla kilolu/obez bireylere D vitamini takviyesinin irisin düzeylerini arttırdığını gösterilmiştir (148). Serbest ve ark. irisin ve kemik iyileşmesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, irisin ve D vitamini arasında bir korelasyon saptamamışlardır (149). Yapılan bir hayvan deneyinde (150) ve yaşlı bireylerle yapılan bir çalışmada D vitamini ile irisin arasında pozitif korelasyon görülmüştür (151). Bizim çalışmamızda da irisin ve D vitamini arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. İrisin ve D vitamininin metabolizma üzerine olan etkileri benzerdir, dolayısıyla çalışmalarda ve bizim çalışmamızda ortaya çıkan pozitif korelasyon bir

nedensellikten çok birliktelik olabilir. Bununla ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

NRG4'ün de hem normal, hem yüksek yağlı beslenen farelerde vücut kilosunun değiştirmeden metabolik sağlığı koruduğu gösterilmiştir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda NRG4 düzeylerinin VKİ, vücut yağ kütlesi, bel çevresi, bel-kalça oranı, hepatik yağlanma, glikoz, lipid değerleri ve metabolik sendromla ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar NRG4 sekresyonunda azalma olmasının obezite gelişmesine ve metabolik komplikasyonların progresyonuna neden olacağı sonucunu doğurmuştur (13,29,152–157). Chen ve ark. adipozite parametreleri ile NRG4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (152). Metabolik sendromlu kişilerle yapılan başka bir çalışmada VKİ ile NRG4 düzeyleri arasında yine pozitif korelasyon saptanmıştır (158). Başka çalışmalarda ise obezite ile NRG4 düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (156,158,159). Çalışmamızda VKİ, yağ kütlesi ve yağ yüzdesi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bu sonuçlar birkaç şekilde açıklanabilir. İlki, çalışma örneklemi ve popülasyon farklılıkları, sonuçlarda farklılıklara sebep olabilir. İkinci olarak, NRG4'ün metabolizmadaki kompleks rolü nedeniyle, öngörülemeyen karıştırıcı faktörler sonuçların değişmesine sebep olmuş olabilir. Üçüncü olarak, obeziteden kaynaklanan hormonal ve metabolik değişiklikler nedeniyle NRG4 düzeylerindeki değişikliklerin yorumlanması zor olabilir.

Obez bireylerde metabolik sağlık ile NRG4 ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda metabolik sendromlu obeziteli kişilerde metabolik sendromu olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük düzeyde NRG4 saptanmıştır (29,152,156,160,161). Aynı zamanda yüksek NRG4 düzeylerine sahip obeziteli kişilerin daha sağlıklı metabolik profile sahip olduğu gösterilmiştir (162).

NRG4 kahverengi yağ dokusundan salgılanan, obeziteli kişilerde enerji metabolizmasını düzenleyen ve metabolik bozuklukların gelişmesine engel olduğu düşünülen bir hormondur. Bunu, hepatik lipogenezi azaltarak, besin oksidasyonunu arttırarak ve sağlıklı beslenme nedeniyle bozulan metabolik sağlığı düzeltmek için sağlıklı adipokin profilini destekleyerek yaptığı düşünülmektedir. NRG4 azalması, GLUT4 veziküllerinin otofajik degradasyonu ve inflamasyon nedeniyle adipositlerdeki insülin direncinin artışına sebep olabilir (13). Bütün bunlar metabolik sağlıklı obeziteli kişilerdeki daha yüksek NRG4 düzeylerini açıklar. Çalışmamızda NRG4 düzeyleri metabolik sağlıklı ve sağlıklı obeziteli bireyler arasında istatistiksel olarak benzer çıkmıştır. Bu sonuç literatürde genel olarak rastlanan sonuçlardan farklıdır. Bu sonucu yorumlamak zordur, fakat birkaç şekilde açıklanabilir. Birincisi, çalışmalarda kullanılan farklı örneklem büyüklükleri ve örnek toplama yöntemleri gibi faktörler sonuçları etkileyebilir. Farklı çalışmalardaki metabolik sağlıklı ve sağlıklı obezite tanımlamaları farklı olabilir , bunlar da çalışma sonuçlarını değiştirebilir. Çalışmamızda metabolik sağlıklı ve sağlıklı obezite tanımlamaları çok net belirlenmişti. Obezite dışında herhangi bir metabolik sendrom kriteri taşımayan kişiler, metabolik sağlıklı obeziteli bireyler olarak tanımlanmıştı. Her iki grup da yaş, cinsiyet, VKİ ve yağ kütlesi açısından eşitti. Bunlar çalışmamızın güçlü ve güvenilirliği arttıran yanlarıydı. Fakat bunlar dışında diğer hormonal ve nöroendokrin faktörler ve genetik yatkınlıklar gibi öngörülemeyen faktörler de sonuçları etkilemiş olabilir.

Cai ve ark. nın çalışmasında NRG4 düzeyleri açlık kan şekeri arasında negatif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (156). Chen ve ark. bu çalışmadan farklı olarak glikoz ve NRG4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır (152). Dai ve ark. NRG4 ile açlık kan şekeri arasında anlamlı bir korelasyon bulamamıştır

(159). Yapılan bir çalışmada yaş, bel çevresi, LDL, AKŞ ve vücut yağ kütlesi ile NRG4 düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuşken, açlık kan şekeri ile NRG 4 düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada açlık kan şekeri ile NRG4 düzeyleri arasında ters ilişki bulunmuşken, total kolesterol, TG, HDL ve HOMA-IR ile NRG4 düzeyleri arasında ile NRG4 düzeyleri arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir (158). Obez bireylerde metabolik sendrom ile NRG4 ilişkisini araştıran bir çalışmada NRG4 ile TG arasında bir ilişki bulunamamıştır (156). Çalışmamızda ise NRG4 ile metabolik parametreler arasındaki korelasyona bakıldığında sadece TG ile NRG4 arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. Metabolik fenotiplerine ayrıldığında bu zayıf ilişki sadece metabolik sağlıklı obeziteli katılımcılarda görülmüş, metabolik sağlıklı obezitelilerde NRG4 ile TG arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. Bu sonuca benzer şekilde TG ile NRG4 arasında pozitif korelasyon saptayan çalışmalar da vardır (163–165). NRG4'ün karaciğerdeki ErbB3/ErbB4 sinyallerini aktive ederek karaciğer X reseptörü (LXR) ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP1c) ile lipogenezi inhibe ettiği, adipoz TG lipaz geninin aşırı ekspresyonuna neden olduğu, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) geninin ekspresyonunu inhibe ederek karaciğerde lipid birikimini inhibe ettiği ve aynı zamanda obeziteden koruduğu gösterilmiştir (157,166,167). Bu bilgiler ışığında NRG4 ile TG arasında negatif korelasyon olması beklenirdi, fakat çalışmamızda NRG4 düzeyi ile TG düzeyi arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür. Bu sonuç, bir çalışmada obeziteli kişilerde adipoz dokunun artmasıyla NRG4 reseptör direncinin gelişmesi ve Nrg4/ErbB sinyal yolağının bozulmasıyla oluşmuş olabilir şeklinde yorumlanmıştır (163). Çalışmamıza alınan

bireylerin hepsi obeziteli olduğu ve anlamlı korelasyonun özellikle metabolik sağlıksız obezitelilerde görüldüğü için bu yorum bizim çalışmamız için de uygundur.

FGF21, kahverengi yağ dokusu dahil birçok organdan salınan, glikoz kullanımını ve karaciğerde yağ oksidasyonunu arttırtarak obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonlardan önleyici olduğu düşünölen yeni keşfedilmiş bir adipokindir (15,168). Obeziteli bireyler ile obezitesi olmayan bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda FGF21 düzeylerinin obeziteli kişilerde daha yüksek olduğu (168–171) ve FGF21 düzeylerinin VKİ ve yağ kütlesi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (172–174). İrisin ve NRG4 düzeylerinde olduğu gibi, FGF21 düzeylerinin obeziteli bireylerde daha yüksek olması, bu artışın kompensatuar bir yanıt olabileceği veya FGF21’e karşı direnç nedeniyle kan düzeylerinin artmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (168,175). Çalışmamızda FGF21 ile VKİ ve yağ kütlesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Örneklem farklılıkları, FGF21’in metabolizmadaki kompleks rolü ve öngörölemeyen karıştırıcı faktörler bu duruma sebep olmuş olabilir.

Metabolik sendromu olan bireyler ile metabolik sendromu olmayan kişilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada metabolik sendromlu kişilerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek FGF21 düzeyleri görölmüştür (168,176). Başka bir çalışmada da yaş, cinsiyet ve VKİ’ne göre düzeltme yapıldığında metabolik sağlıksız obezitelilerde FGF21 düzeylerinin metabolik sağlıklı obezitelilere göre 2 kat daha yüksek olduğu görölmüştür (177). Metabolik sağlıksız obeziteli bireylerde patofizyolojik olarak serum FGF21 düzeyinin yüksek olması metabolik olarak zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir, bu da metabolik sağlıksız fenotipe katkıda bulunabilir (169,172,174,178–187). Çalışmamızda metabolik sağlıklı kişilerde FGF21 düzeyleri daha yüksek olsa da, metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli bireylerin

FGF21 düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Bu sonucu, diğer çalışmalardan farklı olarak FGF21'in metabolik sağlıklı veya metabolik sağlıksız obezitenin bir belirteci olamayacağı şeklinde yorumladık fakat bunu söyleyebilmek için daha geniş örneklemli, kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Yapılan bir çalışmada FGF21'in HOMA-IR ve TG düzeyleri ile doğru orantılı fakat HDL ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (168). Başka bir çalışmada glukoz, insülin, HDL ve TG ile FGF21 arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (188). Obez akantozis nigrikanslı hastalarda yapılan bir çalışmada, VKİ'ne göre düzeltme yapıldığında FGF21'in açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (189). Bu çalışmalardan farklı olarak başka bir çalışmada FGF21, insülin ve HOMA-IR arasında ters orantı saptanmıştır (190). Diyabetli hastalarla yapılan çalışmalarda FGF21 ile TG ve LDL kolesterol ile pozitif yönlü, HDL ile negatif yönlü anlamlı korelasyon gösterilmiştir. FGF21'in yağ asidi oksidasyonunu arttırıp, ketogenez ve lipogenezi inhibe ederek LDL kolesterolü düşürdüğü ve hatta dislipidemi tedavisinde kullanılabileceği söylenmiştir. Çalışmalarda gösterilen bu korelasyon, FGF21'in lipid metabolizmasındaki rolüne bağlanmıştır (191,192). FGF21 açlık durumunun medyatörüdür, beyaz yağ dokusunda lipoliz regülasyonunu sağlar, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu, adipositlerde insülininden bağımsız olarak glukoz uptake'ni uyarır. Bütün bunlar glukoz toleransını azaltıp serum TG ve LDL kolesterolü azaltır (190). Bizim çalışmamızda FGF21 ile glukoz, insülin ve lipid parameterleriyle anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışma sonucumuzun literatürden farklı çıkmasının sebebi çalışma grubumuzun çoğunluğunun ek hastalığa sahip olmaması ve glukoz ve lipid değerlerinin genellikle çok yüksek olmaması ile ilgili olabilir.

Hastalar metabolik sağlıklı ve sağlıklı obezite fenotiplerine göre ayrı ayrı incelendiğinde, metabolik sağlıklı grupta HDL ile FGF21 arasında bir korelasyon bulunmamışken metabolik sağlıksız grupta HDL ile FGF21 arasında orta düzeyde pozitif ilişki farkedildi. Metabolik sağlıksız obeziteli bireylerde FGF21'in HDL üretimini arttırıcı etkisi olabilir, fakat sadece bu korelasyona bakarak bu şekilde bir yorum yapmak zordur.

FGF21, irisin ve NRG4 korelasyonunu araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastladık. Torre-Saldana ve ark. FGF21 ve irisin arasında anlamlı bir korelasyon bulamamıştır (193). Başka bir çalışmada irisin ve NRG4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (30). Çalışmamızda olduğu FGF21 ile irisin arasında korelasyon bulan çalışmalar da vardır ve metabolik hastalıklarda önemli rolü olan bu iki hormon arasında crosstalk olduğu şeklinde yorumlanmıştır (194,195).

İrisin, FGF 21 ve NRG-4' n ortak özelliği beyaz yağ dokusunu kahverengileştirme etkisidir (13,27). Bu nedenle obeziteden koruyucu ve metabolik sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmüş, hatta tedavi ajanı olarak kullanılabilmeleri için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (65,168,196).  alışmalar bu hormonların obez olmayan bireylerde daha yüksek olduğunu göstermiştir (131,177,197). Obezite düzeyi arttıķa bu hormonların düzeylerinde de artışlar görülmüş, bu hormonlara karşı oluşan direnç ve bu direnci yenmek için kompensasyon mekanizması olarak bu hormon düzeylerinin artmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (132). Metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli kişilerde bu hormonların farklılıklarını araştıran çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Çocuklarda yapılan bir çalışma, metabolik sağlıklı ve sağlıksız obeziteli  ocukların FGF21 düzeylerinin benzer olduğunu bildirmiştir. Çalışmada ortaya çıkan bu sonuç FGF21'in çocukluk dönemindeki metabolik etkisinin daha az olabileceğine

bağlanmıştır (198). Metabolik sağlıklı ve sağlıklı obezlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada irisin ve FGF21 düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi. Bu çalışmada sadece kadınlar vardı (190). Çalışmamızda da, benzer şekilde, metabolik sağlıklı ve sağlıklı obeziteli kişilerin irisin, NRG4 ve FGF21 düzeyleri istatistiksel olarak benzer olduğu sonucu çıktı. Bu durum metabolik sağlıklı obezite fenotipinin oluşmasında beyaz yağ dokusu kahverengileştirici hormonlar olan irisin, FGF21 veya NRG-4'ün etkili olmadığını gösterebilir. Fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, irisin ve FGF21'in sayısal olarak metabolik sağlıklı obeziteli kişilerde daha yüksek çıkması, örneklemin sayısının arttırılarak daha geniş kapsamlı çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yanlarından biri yaş, cinsiyet, VKİ, yağ ve kas kütlesi ve yağ ve kas dağılımı benzer olan metabolik sağlıklı ve sağlıklı iki grubun karşılaştırılmasıdır. İki grup arasında metabolik sağlıksızlık dışında bir fark yoktur. Çalışmamızın ikinci güçlü yanı metabolik sağlıklı ve sağlıklı kavramlarının iyi belirlenmiş olmasıydı. Obezite dışında herhangi bir metabolik risk faktörü olmayanlar metabolik sağlıklı obeziteli olarak değerlendirilmişti.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi, kahverengi yağ dokusunun görüntüleme yöntemleriyle ölçülememesidir. İkincisi, prediyabetli kişilerin metabolik sağlıklı obeziteli grupta da değerlendirilmiş olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda kahverengi yağ dokusu ilişkili hormonlar olan irisin, FGF21 ve NRG4'ün obezite-ilişkili hastalıklarla bir ilişkisi olduğu düşünülmüş fakat bununla ilgili net sonuçlara ulaşılamamıştır. Çalışmamızda metabolik sağlıklı ve sağlıklı obeziteli kişiler arasında irisin, FGF21 ve NRG4 düzeyleri arasında fark

bulunamamıştır. Buradan yola çıkarak bu hormonların metabolik sağlık üzerine etkisi olmadığını düşünülebilir. Fakat literatürde yapılan çalışmalar arasında farklılıkların olması, bu hormonlar ve metabolik sağlık arasındaki ilişkinin çok karmaşık olduğunu, başta genetik faktörler olmak üzere birçok faktörün (egzersiz durumu, beslenme şekli, inflamasyon durumu vs) bu ilişkide etkili olabileceğini düşündürmüştür. İrisinin VKİ ve vücut yağ yüzdesi ile olan zayıf ilişkisi de, irisinin biraz daha metabolik sağlıkla ilişkili olabileceğini düşündürülebilir. Bunun için daha geniş örneklemli çalışmalar yapmak gerekir .



KAYNAKÇA

1. Organization WH. Overview of obesity [Internet]. 2017. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
3. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May;143(21):e984–1010.
4. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *Joufile:///C:/Users/bidb/Downloads/scholar (11).risrnal Clin Investig*. 2019;129(10):3978–89.
5. Lobstein T, Brinsden H, Neveux M. *World Obesity Atlas 2022*. 2022;
6. Zhao Z, Ma Y, Han Y, Liu Y, Yang K, Zhen S, et al. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015;10(1):25–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.01.015>
7. Singh R, Barrios A, Dirakvand G, Pervin S. Human brown adipose tissue and metabolic health: Potential for therapeutic avenues. *Cells*. 2021;10(11):3030.
8. Ahmad B, Vohra MS, Saleemi MA, Serpell CJ, Fong IL, Wong EH. Brown/Beige adipose tissues and the emerging role of their secretory factors in improving metabolic health: The batokines. *Biochimie*. 2021;184:26–39.
9. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab*. 2015;22(4):546–59.

10. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JW, Giang AH, et al. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell*. 2012;
11. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):26–35.
12. Cypess AM, Lehman SJ, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N Engl J Med*. 2009;
13. Wang G-X, Zhao X-Y, Meng Z-X, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med*. 2014;20(12):1436–43.
14. Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev*. 2004;
15. White JD, Dewal RS, Stanford KI. The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation. *Mol Aspects Med*. 2019;68:74–81.
16. Soler-Vázquez MC, Mera P, Zagmutt S, Serra D, Herrero L. New approaches targeting brown adipose tissue transplantation as a therapy in obesity. *Biochem Pharmacol*. 2018;155:346–55.
17. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown Adipose Tissue Regulates Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity. *J Clin Invest*. 2012;
18. Liu X, Zhang Z, Song Y, Xie H, Dong M. An Update on Brown Adipose Tissue

- and Obesity Intervention: Function, Regulation and Therapeutic Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;
19. Zhang Q, Ye R, Zhang Y-Y, Fan C-C, Wang J, Wang S, et al. Brown Adipose Tissue and Novel Management Strategies for Polycystic Ovary Syndrome Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;
 20. Luo E, Jiang H-M, Chen W, Wang Y, Tang M, Guo W-M, et al. Advancements in Lead Therapeutic Phytochemicals Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Front Pharmacol*. 2023;
 21. Overby H, Yang Y, Xu X, Graham KY, Hildreth K, Choi SI, et al. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition by T-Tub Promotes Brown Adipogenesis and Reduces Serum Triglycerides in Diet-Induced Obesity. *Int J Mol Sci*. 2020;
 22. Vilela VR, Samson N, Nachbar R, Perazza LR, Lachance G, Rokatoarivelo V, et al. Adipocyte-Specific Nos2 Deletion Improves Insulin Resistance and Dyslipidemia Through Brown Fat Activation in Diet-Induced Obese Mice. *Mol Metab*. 2022;
 23. Zhu T, Chen X, Jiang S. Progress and Obstacles in Transplantation of Brown Adipose Tissue or Engineered Cells With Thermogenic Potential for Metabolic Benefits. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;
 24. Liu X, Zheng Z, Zhu X, Meng M, Li L, Shen Y, et al. Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. *Cell Res*. 2013;23(6):851–4.
 25. Liu X, Wang S, You Y, Meng M, Zheng Z, Dong M, et al. Brown adipose tissue

- transplantation reverses obesity in Ob/Ob mice. *Endocrinology*. 2015;156(7):2461–9.
26. Gunawardana SC, Piston DW. Insulin-independent reversal of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice with brown adipose tissue transplant. *Am J Physiol Metab*. 2015;308(12):E1043–55.
 27. Pyrzak B, Demkow U, Kucharska AM. Brown adipose tissue and browning agents: Irisin and fgf21 in the development of obesity in children and adolescents. *Adv Exp Med Biol*. 2015;866:25–34.
 28. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):24.
 29. Tutunchi H, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar M-J, Miryan M, Mobasser M, Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev* [Internet]. 2020 Feb 1;21(2):e12952. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.12952>
 30. Zhang Y, Xie C, Wang H, Foss RM, Clare M, George EV, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Metab*. 2016;
 31. Seale P. Transcriptional Regulatory Circuits Controlling Brown Fat Development and Activation. *Diabetes*. 2015;
 32. Seale P, Conroe HM, Estall JL, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 Determines the Thermogenic Program of Subcutaneous White Adipose

- Tissue in Mice. *J Clin Invest*. 2011;
33. Cohen P, Levy JD, Zhang Y, Frontini A, Kolodin D, Svensson KJ, et al. Ablation of PRDM16 and Beige Adipose Causes Metabolic Dysfunction and a Subcutaneous to Visceral Fat Switch. *Cell*. 2014;
 34. Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, Veyrat-Durebex C, Dokic AS, Colin D, et al. Caloric Restriction Leads to Browning of White Adipose Tissue Through Type 2 Immune Signaling. *Cell Metab*. 2016;
 35. Ye L, Wu J, Cohen P, Kazak L, Khandekar MJ, Jedrychowski MP, et al. Fat Cells Directly Sense Temperature to Activate Thermogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;
 36. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Convertible Visceral Fat as a Therapeutic Target to Curb Obesity. *Nat Rev Cancer*. 2016;
 37. Schumacher MA, Chinnam NB, Ohashi T, Shah R, Erickson HP. The Structure of Irisin Reveals a Novel Intersubunit B-Sheet Fibronectin Type III (FNIII) Dimer. *J Biol Chem*. 2013;
 38. Brahmbhatt P, Ataei F, Parent EE, Sharma A. Atypically Intense Pharmacologically Induced Brown Fat Activation on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2023;
 39. Clarke JR, Brglevska S, Lau EWF, Ramdave S, Hicks RJ. Atypical Brown Fat Distribution in Young Males Demonstrated on PET/CT. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2007;32(9). Available from: https://journals.lww.com/nuclearmed/Fulltext/2007/09000/Atypical_Brown_F

at_Distribution_in_Young_Males.1.aspx

40. Bai N, Ma J, Alimujiang M, Xu J, Hu F, Xu Y, et al. Insulin Resistance: A Risk Marker for Disease and Disability in the Older Person. *Clin Nucl Med*. 2013;
41. Hachemi I, U-Din M. Brown Adipose Tissue: Activation and Metabolism in Humans. *Endocrinol Metab*. 2023;
42. Obezite T, Metabolizması L, Grubu HÇ. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu 2019, 8. baskı. Ankara, Türkiye Endokrinol ve Metab Derneği. 2019;
43. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551–6.
44. Sansoy V. Obesity, abdominal obesity and their relation with other risk factors in Turkish adults. *TEKHARF, MAS, Istanbul*, 2003. 2003;64–9.
45. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169–80.
46. Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1074–86.
47. Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose tissue: physiology to metabolic dysfunction. *Endotext [Internet]*. 2020;
48. Marcelin G, Gautier EL, Clément K. Adipose tissue fibrosis in obesity: etiology and challenges. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:135–55.

49. Villarroya F, Gavaldà-Navarro A, Peyrou M, Villarroya J, Giralt M. The lives and times of brown adipokines. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(12):855–67.
50. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, Eljalby M, Marx SJ, Wibmer AG, et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med.* 2021;27(1):58–65.
51. Gunawardana SC, Piston DW. Reversal of type 1 diabetes in mice by brown adipose tissue transplant. *Diabetes.* 2012;61(3):674–82.
52. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism.* 1992;41(11):1242–8.
53. Stanford KI, Lynes MD, Takahashi H, Baer LA, Arts PJ, May FJ, et al. 12, 13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. *Cell Metab.* 2018;27(5):1111–20.
54. Lee Y-H, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis.* 2014;1842(3):358–69.
55. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(4):355–65.
56. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):507–24.
57. Scheele C, Wolfrum C. Brown adipose crosstalk in tissue plasticity and human

- metabolism. *Endocr Rev.* 2020;41(1):53–65.
58. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012 Jan;481(7382):463–8.
 59. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech.* 2012;5(3):293–5.
 60. Graf C, Ferrari N. Metabolic health—The role of adipo-myokines. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6159.
 61. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine.* 2018;59:260–74.
 62. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324–37.
 63. Ameka M, Markan KR, Morgan DA, BonDurant LD, Idiga SO, Naber MC, et al. Liver derived FGF21 maintains core body temperature during acute cold exposure. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–10.
 64. Nugroho DB, Ikeda K, Kajimoto K, Hirata K, Emoto N. Activation of neuregulin-4 in adipocytes improves metabolic health by enhancing adipose tissue angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;504(2):427–33.
 65. Tutunchi H, Mobasser M, Aghamohammadzadeh N, Hooshyar J, Naeini F, Najafipour F. Serum neuregulin 4 (NRG-4) level and non-alcoholic fatty liver

- disease (NAFLD): A case-control study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14555.
66. Tanriover C, Copur S, Gaipov A, Ozlusen B, Akcan RE, Kuwabara M, et al. Metabolically healthy obesity: Misleading phrase or healthy phenotype? *Eur J Intern Med.* 2023;
 67. Sims EAH. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metab Exp.* 2001;50(12):1499–504.
 68. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. :1–16.
 69. Rey-Lopez JP, De Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess sBH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014;15(10):781–90.
 70. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what’s in a name? *Am J Clin Nutr.* 2019;110(3):533–9.
 71. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):956–66.
 72. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(13):1506–31.
 73. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152–62.
 74. Blüher M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese

- individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38–43.
75. van Vliet-Ostaptchouk J V, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1):1–13.
76. Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults E. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* [Internet]. 2001 May 16;285(19):2486–97. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
77. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–24.
78. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int J Obes*. 2014;38(8):1142–5.
79. Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, Laville M, Disse E, Anderwald C, et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity*. 2012;20(10):2063–9.
80. Pujia R, Tarsitano MG, Arturi F, De Lorenzo A, Lenzi A, Pujia A, et al.

Advances in phenotyping obesity and in its dietary and pharmacological treatment: A narrative review. *Front Nutr.* 2022;9.

81. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does metabolically healthy obesity exist? *Nutrients.* 2016;8(6):320.
82. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Can inflammatory status define metabolic health? *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):694–5.
83. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(1):30–1.
84. Gómez-Zorita S, Queralt M, Vicente MA, González M, Portillo MP. Metabolically healthy obesity and metabolically obese normal weight: a review. *J Physiol Biochem.* 2021;77:175–89.
85. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab.* 2008;34(2):183–4.
86. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47).
87. Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schroeder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(1):75–93.

88. Jung CH, Lee WJ, Song K-H. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med.* 2017;32(4):611.
89. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):758–69.
90. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically healthy obesity: criteria, epidemiology, controversies, and consequences. *Curr Obes Rep.* 2020;9:109–20.
91. Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, Georgousopoulou E, Critselis E, Chrysohooou C, et al. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA cohort study. *Metabolism.* 2019;93:18–24.
92. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair SN. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care.* 2005;28(2):391–7.
93. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):101–2.
94. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes.* 2015;39(2):228–34.
95. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from

- metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714–24.
96. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2318–25.
97. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2388–94.
98. Kim NH, Seo JA, Cho H, Seo JH, Yu JH, Yoo HJ, et al. Risk of the development of diabetes and cardiovascular disease in metabolically healthy obese people: the Korean Genome and Epidemiology Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15).
99. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857–65.
100. Guo F, Garvey WT. Cardiometabolic disease risk in metabolically healthy and unhealthy obesity: stability of metabolic health status in adults. *Obesity.* 2016;24(2):516–25.
101. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Ohbora A, Kojima T, Fukui M. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically

- abnormal in non-overweight individuals. *Endocrine*. 2017;57:89–97.
102. Moussa O, Arhi C, Ziprin P, Darzi A, Khan O, Purkayastha S. Fate of the metabolically healthy obese—is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. *Int J Obes*. 2019;43(5):1093–101.
103. Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr*. 2014;53:1345–53.
104. Cui Z, Truesdale KP, Bradshaw PT, Cai J, Stevens J. Three-year weight change and cardiometabolic risk factors in obese and normal weight adults who are metabolically healthy: the atherosclerosis risk in communities study. *Int J Obes*. 2015;39(8):1203–8.
105. Espinosa De Ycaza AE, Donegan D, Jensen MD. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int J Obes*. 2018;42(3):302–9.
106. Cho YK, Lee Y La, Jung CH. Pathogenesis, Murine Models, and Clinical Implications of Metabolically Healthy Obesity. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9614.
107. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;
108. Bays HE. Adiposopathy: is “sick fat” a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2461–73.

109. Iacobini C, Pugliese G, Fantauzzi CB, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51–60.
110. Herz CT, Kulterer OC, Prager M, Schmölzter C, Langer FB, Prager G, et al. Active brown adipose tissue is associated with a healthier metabolic phenotype in obesity. *Diabetes*. 2022;71(1):93–103.
111. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004.
112. De Lorenzo A, da Cruz Lamas C, Lessa R, Moreira ASB. “Metabolically Healthy” obesity: fact or threat? *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(5):405–10.
113. Sankar SA, Lagier J-C, Pontarotti P, Raoult D, Fournier P-E. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol*. 2015;38(4):276–86.
114. Krajmalnik-Brown R, Ilhan Z, Kang D, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):201–14.
115. Yasir M, Angelakis E, Bibi F, Azhar EI, Bachar D, Lagier JC, et al. Comparison of the gut microbiota of people in France and Saudi Arabia. *Nutr Diabetes*. 2015;5(4):e153–e153.
116. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325–40.
117. Yaghootkar H, Lotta LA, Tyrrell J, Smit RAJ, Jones SE, Donnelly L, et al. Genetic evidence for a link between favorable adiposity and lower risk of type 2 diabetes, hypertension, and heart disease. *Diabetes*. 2016;65(8):2448–60.

118. Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, Munroe PB, et al. Genetic evidence for a normal-weight “metabolically obese” phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(12):4369–77.
119. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, Finucane FM, Ried JS, Langenberg C, et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet*. 2011;43(8):753–60.
120. Scott RA, Fall T, Pasko D, Barker A, Sharp SJ, Arriola L, et al. Common genetic variants highlight the role of insulin resistance and body fat distribution in type 2 diabetes, independent of obesity. *Diabetes*. 2014;63(12):4378–87.
121. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jul;105(30):10513–8.
122. Zhang T, Lv C, Li L, Chen S, Liu S, Wang C, et al. Plasma miR-126 is a potential biomarker for early prediction of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *Biomed Res Int*. 2013;2013:761617.
123. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet*. 2013 Jun;9(6):e1003572.
124. Benton MC, Johnstone A, Eccles D, Harmon B, Hayes MT, Lea RA, et al. An analysis of DNA methylation in human adipose tissue reveals differential modification of obesity genes before and after gastric bypass and weight loss. *Genome Biol*. 2015 Jan;16(1):8.

125. Barajas-Olmos F, Centeno-Cruz F, Zerrweck C, Imaz-Rosshandler I, Martínez-Hernández A, Cordova EJ, et al. Altered DNA methylation in liver and adipose tissues derived from individuals with obesity and type 2 diabetes. *BMC Med Genet*. 2018 Feb;19(1):28.
126. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aïssi D, Wahl S, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet (London, England)*. 2014 Jun;383(9933):1990–8.
127. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Moreno-Navarrete JM, Sandoval J, Hervas D, Gomez A, et al. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects. *Transl Res*. 2016 Dec;178:13-24.e5.
128. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125–30.
129. Liu J-J, Liu S, Wong MDS, Tan CSH, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):208–13.
130. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725–38.
131. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F,

- et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E769–78.
132. Chen J, Huang Y, Gusdon AM, Qu S. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis.* 2015;14:1–6.
 133. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol.* 2014;2014.
 134. Liu J-J, Wong MDS, Toy WC, Tan CSH, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2013;27(4):365–9.
 135. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(20):4687–93.
 136. Choi Y-K, Kim M-K, Bae KH, Seo H-A, Jeong J-Y, Lee W-K, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):96–101.
 137. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Sola E, Victor VM, Rocha M, et al. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine.* 2014;46:674–7.
 138. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, et

- al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One*. 2013;8(9):e72858.
139. Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase *Fndc5* mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. 2014;56:1–7.
140. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899–907.
141. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014;63(4):520–31.
142. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metab Exp*. 2013;62(8):1037–44.
143. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E453–7.
144. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*. 2014;9(4):e94235.
145. Yosae S, Basirat R, Hamidi A, Esteghamati A, Khodadost M, Shidfar F, et al. Serum irisin levels in metabolically healthy versus metabolically unhealthy

- obesity: A case-control study. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:46.
146. Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino T V, Mannino GC, Sciacqua A, Marini MA, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol*. 2014;51:705–13.
147. Dozio E, Vianello E, Sitzia C, Ambrogi F, Benedini S, Gorini S, et al. Circulating Irisin and esRAGE as early biomarkers of decline of metabolic health. *J Clin Med*. 2020;9(2):454.
148. Safarpour P, Daneshi-Maskooni M, Vafa M, Nourbakhsh M, Janani L, Maddah M, et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Fam Pract*. 2020;21:1–10.
149. Serbest S, Tiftikçi U, Tosun HB, Kısa Ü. The irisin hormone profile and expression in human bone tissue in the bone healing process in patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2017;23:4278.
150. Abulmeaty MMA, Almajwal AM, Alam I, Razak S, ElSadek MF, Aljuraiban GS, et al. Relationship of vitamin D-deficient diet and irisin, and their impact on energy homeostasis in rats. *Front Physiol*. 2020;11:25.
151. Wang Y, Gu Y, Huang J, Wu H, Meng G, Zhang Q, et al. Serum vitamin D status and circulating irisin levels in older adults with sarcopenia. *Front Nutr*. 2022;9:2998.
152. Chen Z, Wang G-X, Ma SL, Jung DY, Ha H, Altamimi T, et al. Nrg4 promotes

- fuel oxidation and a healthy adipokine profile to ameliorate diet-induced metabolic disorders. *Mol Metab.* 2017;6(8):863–72.
153. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321.
 154. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212(1):E1–19.
 155. Wang R, Yang F, Qing L, Huang R, Liu Q, Li X. Decreased serum neuregulin 4 levels associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *Clin Obes.* 2019;9(1):e12289.
 156. Cai C, Lin M, Xu Y, Li X, Yang S, Zhang H. Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: a cross-sectional study. *BMC Med.* 2016;14:1–9.
 157. Ma Y, Gao M, Liu D. Preventing high fat diet-induced obesity and improving insulin sensitivity through neuregulin 4 gene transfer. *Sci Rep.* 2016;6(1):1–10.
 158. Cai C, Lin M, Xu Y, Li X, Yang S, Zhang H. Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults : a cross-sectional study. *BMC Med* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0703-6>
 159. Dai Y-N, Zhu J-Z, Fang Z-Y, Zhao D-J, Wan X-Y, Zhu H-T, et al. A case–control study: Association between serum neuregulin 4 level and non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2015;64(12):1667–73.
 160. Tian Q-P, Liu M-L, Tang C-S, Xue L, Pang Y-Z, Qi Y-F. Association of

- circulating neuregulin-4 with presence and severity of coronary artery disease. *Int Heart J.* 2019;60(1):45–9.
161. Guo D, Liu J, Zhang P, Yang X, Liu D, Lin J, et al. Adiposity measurements and metabolic syndrome are linked through circulating neuregulin 4 and adipisin levels in obese adults. *Front Physiol.* 2021;12:667330.
 162. Jiang J, Lin M, Xu Y, Shao J, Li X, Zhang H, et al. Circulating neuregulin 4 levels are inversely associated with subclinical cardiovascular disease in obese adults. *Sci Rep.* 2016;6(1):1–8.
 163. Kang YE, Kim JM, Choung S, Joung KH, Lee JH, Kim HJ, et al. Comparison of serum Neuregulin 4 (Nrg4) levels in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and controls without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:1–3.
 164. Chen L, Peng M, Zhang J, Hu X, Min J, Huang Q, et al. Elevated circulating Neuregulin4 level in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(4):e2870.
 165. Temur M, Calan M, Akşit M, Yılmaz Ö, Çift T, Akselim B, et al. Increased serum neuregulin 4 levels in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Ginekol Pol.* 2017;88(10):517–22.
 166. Yan P, Xu Y, Wan Q, Feng J, Li H, Yang J, et al. Plasma neuregulin 4 levels are associated with metabolic syndrome in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers.* 2018;2018.
 167. Li Y, Jin L, Jiang F, Yan J, Lu Y, Yang Q, et al. Mutations of *NRG4*

Contribute to the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Related Metabolic Disorders. *Diabetes*. 2021;

168. Zhang X, Yeung DCY, Karpisek M, Stejskal D, Zhou Z-G, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008;57(5):1246–53.
169. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher FM, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;139(2):456–63.
170. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):369–75.
171. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front Physiol*. 2019;419.
172. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Gómez-Pérez FJ, Meza-Arana CE, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, et al. 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*. 2010;163(3):469–77.
173. Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, Roth CL. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2143–50.

174. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Cao Z-B, Oshima S, Ise R, et al. Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E1877–84.
175. Tillman EJ, Rolph T. FGF21: an emerging therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis and related metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:601290.
176. Chapnik N, Genzer Y, Froy O. Relationship between FGF21 and UCP1 levels under time-restricted feeding and high-fat diet. *J Nutr Biochem.* 2017;40:116–21.
177. Berti L, Irmeler M, Zdichavsky M, Meile T, Böhm A, Stefan N, et al. Fibroblast growth factor 21 is elevated in metabolically unhealthy obesity and affects lipid deposition, adipogenesis, and adipokine secretion of human abdominal subcutaneous adipocytes. *Mol Metab.* 2015;4(7):519–27.
178. Semba RD, Sun K, Egan JM, Crasto C, Carlson OD, Ferrucci L. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1375–82.
179. Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, Pfeiffer AFH, Möhlig M, Mai K, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care.* 2013;36(1):145–9.
180. Shen Y, Ma X, Zhou J, Pan X, Hao Y, Zhou M, et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease.

Cardiovasc Diabetol. 2013;12(1):1–7.

181. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1542–6.
182. Mutanen A, Heikkilä P, Lohi J, Raivio T, Jalanko H, Pakarinen MP. Serum FGF21 increases with hepatic fat accumulation in pediatric onset intestinal failure. *J Hepatol*. 2014;60(1):183–90.
183. Giannini C, Feldstein AE, Santoro N, Kim G, Kursawe R, Pierpont B, et al. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: associations with liver fat content and markers of liver damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2993–3000.
184. Lee Y, Lim S, Hong E, Kim JH, Moon MK, Chun EJ, et al. Serum FGF 21 concentration is associated with hypertriglyceridaemia, hyperinsulinaemia and pericardial fat accumulation, independently of obesity, but not with current coronary artery status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):57–64.
185. Dostálová I, Kaválková P, Haluzíková D, Lacinová Z, Mráz M, Papezová H, et al. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3627–32.
186. Novotny D, Vaverkova H, Karasek D, Lukes J, Slavik L, Malina P, et al. Evaluation of total adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein and fibroblast growth factor 21 levels in individuals with metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2014;63(2).

187. Haluzíková D, Lacinová Z, Kaválková P, Drapalova J, Křížová J, Bartlova M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy differentially affects serum concentrations of FGF-19 and FGF-21 in morbidly obese subjects. *Obesity*. 2013;21(7):1335–42.
188. Sun L, Yan J, Goh HJ, Govindharajulu P, Verma S, Michael N, et al. Fibroblast growth factor-21, leptin, and adiponectin responses to acute cold-induced brown adipose tissue activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e520–31.
189. Huang Y, Yang J, Li Y, Chen J, Song K, Wang X, et al. FGF21 is associated with Acanthosis nigricans in obese patients. *Int J Endocrinol*. 2016;2016.
190. Balcázar-Hernandez L, Basurto L, Manuel-Apolinar L, Vega-García S, Basurto-Acevedo N, Martínez-Murillo C, et al. Pattern of Adiponectin, Osteocalcin, Irisin, FGF-21, and MCP-1 According to the Body Size Phenotype: Could They Be Markers of Metabolic Health in Mexican-Mestizo Middle-Aged Women? *Metabolites*. 2021;11(11):771.
191. Divya P, Sivakamasundari RI, Jithesh TK, Santha K, Shifa K, Nakkeeran M. Association of Fibroblast Growth Factor 21 with Lipid Profile, MDA and AOPP in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pharm Res Int*. 2021;33(55B):179–86.
192. Vineetha KR, Santha K, Inmozhi R, Periyasamy S, Kanakasabai G, Baskaran K. Association of fibroblast growth factor 21 with oxidative stress and lipid profile in type 2 diabetes. *Int J Res Med Sci*. 2020;8(12):4343–7.
193. de la Torre-Saldaña VA, Gómez-Sámano MÁ, Gómez-Pérez FJ, Rosas-

- Saucedo J, León-Suárez A, Grajales-Gómez M, et al. Fasting insulin and alanine amino transferase, but not FGF21, were independent parameters related with irisin increment after intensive aerobic exercising. *Rev Investig Clínica*. 2019;71(2):133–40.
194. Esfahani M, Baranchi M, Goodarzi MT. The implication of hepatokines in metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(4):2477–80.
195. Kralisch S, Hoffmann A, Klöting N, Frille A, Kuhn H, Nowicki M, et al. The brown fat-secreted adipokine neuregulin 4 is decreased in human and murine chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):151–9.
196. Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, Mahmoud AA, Mousa MM, Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*. 2016;68(7):544–56.
197. Zhang L, Fu Y, Zhou N, Cheng X, Chen C. Circulating neuregulin 4 concentrations in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Endocrine*. 2017;57(3):535–8.
198. Akduman F, Şıklar Z, Özsu E, Doğan Ö, Kır MK, Berberoğlu M. Fibroblast Growth Factor 21 Levels and Bone Mineral Density in Metabolically Healthy and Metabolically Unhealthy Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022;14(4).