



The Evaluation of Fibroblast Growth Factor 23 Levels in Hypogonadotropic Hypogonadism

Hipogonadotropik Hipogonadizmde Fibroblast Growth Faktör 23 Seviyesinin Değerlendirilmesi

(Hipogonadotropik Hipogonadizmde FGF-23 / FGF-23 in Hypogonadotropic Hypogonadism)

Hakan Demirci¹, Mustafa Kaplan², Arif Yonem³

¹Department of Gastroenterology, Gulhane Military Medical Academy, Ankara,

²Department Internal Medicine, Gulhane Military Medical Academy, Haydarpaşa Training Hospital, Istanbul,

³Department of Endocrinology and Metabolism, Gulhane Military Medical Academy, Haydarpaşa Training Hospital, Istanbul, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmadaki amaç hipogonadotropik hipogonadizmli erkek hastalarda serum FGF-23 seviyesini ve bunun PTH, Ca, P ile olan ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 31 hipogonadotropik hipogonadizmli erkek hasta ve 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm hasta ve kontrol grubundan serum testosteron, FSH, LH, PTH, P, Ca ve rutin biyokimyasal tetkikler için periferik kan örnekleri alındı. Serum FGF-23 analizi için örnekler - 80 OC'de saklandı. **Bulgular:** Hasta grubunda, kontrol grubuyla kıyaslandığında serum P seviyesinde artış ve PTH seviyesinde azalma izlendi. Fakat serum FGF-23 ve Ca seviyelerinde farklılık yoktu. Korelasyon analizinde ise FGF-23 ile P seviyelerinde ve PTH ile Ca seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. **Tartışma:** Önceki çalışmalarda erkek hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda sekonder osteoporoz, serum P ve PTH seviyelerinde değişiklikler gösterilmiştir. Bu çalışmada, tüm bu değişikliklerin ve major regülatör faktörlerden biri olan P ve FGF-23'ün korelasyon göstermediği izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler

Hipogonadotropik Hipogonadizm; FGF-23; Parathormon; Fosfor-Kalsiyum

Abstract

Aim: Our aim in this study was to investigate serum FGF-23 levels and its relationship with PTH, Ca and P in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. **Material and Method:** Thirty-one male patients with hypogonadotropic hypogonadism and twenty healthy controls were enrolled in the study. The periferic venous blood samples of all the subjects involved in the study were taken for routine laboratory tests and serum testosterone, FSH, LH, PTH, P and Ca levels analysis. The serum samples were collected and stored at deep-freezer for serum FGF-23 level analysis. **Results:** It was observed that there was increase in serum P levels and there was decrease in PTH levels in patients with hypogonadotropic hypogonadism when compared with control group, however there was no difference in Ca and FGF-23 levels. It was determined that there were statistically significant difference between FGF-23 with P levels and PTH with Ca levels in correlation analysis. **Discussion:** The previous clinical studies have shown that there were bone metabolism disorders, secondary osteoporosis, changes in serum P and PTH levels in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. In this study, we have observed that there is no correlation between all of those changes and one of the major regulators serum P, FGF-23.

Keywords

Hypogonadotropic Hypogonadism; FGF-23; Parathormone; Phosphate; Calcium

DOI: 10.4328/JCAM.3760

Received: 12.07.2015 Accepted: 27.07.2015 Printed: 01.08.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 505-9

Corresponding Author: Hakan Demirci, Department of Gastroenterology, Gulhane Military Medical Academy, 06010, Etlik, Ankara, Turkey.

F.: +90 3123044070 E-Mail: hakandemircigata@yahoo.com

Giriş

Hipogonadizm, testosteron üretimindeki yetersizlik sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Hipogonadotropik hipogonadizm konjenital veya edinsel olarak ortaya çıkabilmektedir. Fakat sıklıkla idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmin (İHH) vakaları görülmektedir. Hipogonadizimli hastalarda sadece libido azalması, kaslarda atrofi, depresyon, fiziksel güçsüzlük gibi bulgular ortaya çıkmakla kalmayıp; bunun yanında osteoporoz, kronik metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık riskinde de artış gözlenmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda erkeklerde gonadal yetmezlik durumlarında artmış kemik resorpsiyonu ve artmış serum fosfor (P) seviyeleri gözlenmiştir [1]. Akut gonadal yetmezlikte genellikle artmış kemik döngüsü mevcut iken, kronik süreçli hipogonadizmde kemik döngüsü azalmış ya da normal olabilir [2]. Hayvan çalışmaları da artan P düzeylerinin mineralize kemik dokusundan kaynaklandığını doğrulamaktadır [3].

Hipogonadizm varlığında serum P düzeyinde, hem erkeklerde hemde kadınlarda artış gözlenmektedir [4]. Serum P düzeyindeki bu artış, kemik resorpsiyonuna yada fosforun renal reabsorpsiyonundaki artışına sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir [5,6].

Fibroblast growth faktör (FGF) ailesinin bir üyesi olan FGF-23 yeni bir fosfatürük faktördür. Son çalışmalarda gösterilmiştir ki; serum P, diyet P ve 1.25 dihidroksivitamin D dolaşımdaki FGF-23 seviyelerini regüle etmektedir [7]. idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm olgularında FGFR-1 mutasyonları saptanmış olması ve yine aynı grup hastada serum P ve parathormon (PTH) değerlerindeki değişiklikler FGF-23 düzeyinin bu hastalığın patogeneğinde yer alabileceğini düşündürmektedir. FGF-23 kan fosfor düzeylerinin major düzenleyicilerinden biridir [8]. FGF-23 aynı zamanda vitamin D metabolizmasının da düzenleyicisidir. Ayrıca, osteoblast diferansiyasyonunu ve matriks mineralizasyonunu azaltır.

Tüm bu bulgular eşliğinde hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda oluşan kan P düzeyindeki değişikliklere göre, FGF-23 gibi önemli bir P düzenleyici protein tarafından etkilenmiş olabileceği düşünülebilir. Biz bu çalışmada hipogonadotropik hipogonadizimli erkek hastalarda FGF-23 ile PTH, kalsiyum (Ca) ve P düzeylerinde bir bağlantı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastaların Seçimi

Kronolojik olarak 20 yaşın üzerinde olan, hipogonadizmin klinik belirti ve bulguları fizik muayene ile tespit edilen genç erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda testosteron düzeylerinin düşüklüğü ile birlikte luteinize edici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinin normal veya düşük olması, magnetik rezonans görüntüleme hipotalamo-hipofizer alanın normal olması, önceden veya halen hipogonadizm ile ilgili herhangi bir ilaç kullanmıyor olması kriterleri göz önünde bulunduruldu. Hasta grubuna yaşları 20-25 arasında olan 31 İHH hasta, kontrol grubuna ise, hastalarla aynı yaş aralığında, sağlıklı, 20 gönüllü erkek birey dahil edilmiştir. İHH tanı kriterlerini karşılamayan hipogonadizm hastaları ile laboratuvar sonuçlarında hipotalamo-hipofizer-testiküler aksta başka bir patolojii düşündürülen anormal sonucu olan hastalar, vücut kitle endeksi >

30 kg/m², diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetersizliği gibi kronik organ yetmezliği olan hastalar, adrenal yetmezlik, hipotiroidi, hipoparatiroidi ve hipopituitarizm gibi hormonal yetmezlikler, tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı bulunanlar, kongnitif fonksiyonları bozuk olan hastalar, halen veya daha önce hipogonadizm nedeniyle ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan (hasta ve kontrol grubu) ayrı ayrı araştırmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilmek suretiyle, gönüllü olarak katıldıkları na dair imzalı onam formu alındı. Çalışma için GATA Ankara Tıbbi Etik Kurul (Rapor No:1491-378-07 / 13.03.2007) onayı alındı.

Kan Alımı ve Laboratuvar İncelemesi

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan her bireyden 12 saat açlık sonrasında sabah 08:00-09:00 arasında Testosteron, FSH, LH, PTH, P, Ca için venöz kan ve ayrıca serum FGF-23 için 5 mililitre EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alındı. Alınan örneklerden Total Testosteron, FSH, LH düzeyleri hormon analizöründe (Roche E-170, Hitachi Corporation, Osaka, JAPAN) kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. Serbest testosteron ise DSL-4900 ACTIVE (Texas USA) kiti ile Radioimmuno assay (RIA) yöntemiyle çalışıldı.

Serum FGF-23 düzeyi ölçümü için, 12 saat açlık sonrası antekubital venden alınan kan örnekleri 5000 rpm de 5 dk santrifüj edildikten sonra alınan plazmalar Eppendorf tüplerine aktarılıp, derin dondurucuda (New Brunswick Scientific, Model: U410-86) - 80 OC biriktirildi. Planlanan sayıda örnek alınmasının tamamlanmasından sonra, toplanan örneklerden ELISA yöntemiyle plazma FGF-23 düzeyleri çalışıldı.

FGF-23'ün hem intakt peptid hemde karboksi-terminal (C-terminal) fragmanının ölçümü yapıldı. FGF-23 C-terminal ölçümü ticari bir ELISA kiti ile (Human FGF-23 kit, C-term Immunotopics, Inc, San Clemente, CA, USA) yapıldı. Kitin sensitivitesi (minimum ölçülebilir konsantrasyon = 0 pg/mL), spesifitesi (intra-assay variation: < % 5, inter-assay variation: < % 7) idi. Intact FGF-23 ölçümü de yine aynı ticari kitin (Immutopics, Inc, San Clemente, CA, USA'nin Human Intact FGF-23 Elisa kit) kullanımıyla yapıldı. Kitin sensitivitesi (minimum ölçülebilir konsantrasyon= 1.0 pg/mL), spesifitesi (intra-assay variation: < % 4.4, inter-assay variation: < % 6.1) idi.

FGF-23'ün yarı ömrünün 30 dakika olması nedeniyle hastalardan FGF-23 için kan örneği alınırken bu örneğin santifüj edilmesi ve - 80 OC'de saklanması için hazırlıklar yapıldı. Dolayısıyla tüm bu süreç 30 dakikadan daha kısa bir zaman zarfında gerçekleştirildi ve böylece FGF-23 seviyelerinde oluşabilecek değişiklikler minimal düzeyde tutulmaya çalışıldı.

İstatistik

Çalışmada ele alınan parametreler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde gösterildi. Verilerin analizi bilgisayarla uyumlu bir paket istatistik programı (SPSS v.15) yardımıyla gerçekleştirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; nonparametrik dağılım gösteren sürekli değişkenler için "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde "Pearson Korelasyon" testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak p<0.05 düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuç

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 31 olup, yaşları ortalama 21.8 ± 1.3 yıldır. Kontrol olguların sayısı 20 olup, ortalama yaşları 22.0 ± 1.5 yılıdır. Her iki grubun yaşları arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan olguların tamamı genç erkeklerdir. Çalışma ve kontrol grubu olgularının laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubu olgularının laboratuvar değerleri

	Hasta Grubu (n:31)	Kontrol Grubu (n:20)	P
FGF 23 (pg/mL)	24.19 ± 4.62	14.61 ± 1.08	0.145
FGF 23 CT (RU/mL)	167.69 ± 25.34	134.60 ± 19.74	0.518
Total Testosteron (ng/dL)	1.58 ± 0.36	7.48 ± 0.62	<0.001
Serbest Testosteron (pg/mL)	3.16 ± 0.87	18.82 ± 1.61	<0.001
FSH (mIU/mL)	4.10 ± 0.56	4.94 ± 2.06	<0.001
LH (mIU/mL)	3.73 ± 1.49	3.81 ± 0.33	<0.001
PTH (pg/mL)	40.91 ± 4.07	54.87 ± 4.51	0.005
P (mg/dL)	4.42 ± 0.12	3.90 ± 0.15	0.010
Ca (mg/dL)	9.32 ± 0.06	9.53 ± 0.12	0.172

FGF-23: Fibroblast Growth Faktör-23, FGF-23 CT: Fibroblast Growth Faktör-23 C Terminal, FSH: Follikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize edici hormon, PTH: Parathormon, P: Fosfor, Ca: Kalsiyum

Hasta grubunda ortalama serum total testosteron, serbest testosteron, FSH, ve LH düzeyleri, sırasıyla; 1.58 ± 0.36 ng/dL, 3.16 ± 0.87 pg/mL, 4.10 ± 0.56 mIU/mL, 3.73 ± 1.49 mIU/mL idi. Aynı parametrelerin kontrol grubundaki ortalama düzeyleri ise sırasıyla; 7.48 ± 0.62 ng/dL, 18.82 ± 1.61 pg/mL, 4.94 ± 2.06 mIU/mL, 3.81 ± 0.33 mIU/mL idi. Bu parametreler hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0.01$).

Hasta ve kontrol grubunun PTH düzeyleri, sırasıyla; 40.91 ± 4.07 pg/mL vs. 54.87 ± 4.51 pg/mL olup, her iki grup arasında PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Hasta grubunda serum P düzeyleri 4.42 ± 0.12 mg/dL, kontrol grubunda serum P düzeyleri 3.90 ± 0.15 mg/dL olup, hasta grubunun P düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.01$). Gruplara göre olguların FGF-23, FGF-23 C-Terminal ve Ca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubunda FGF-23, PTH, P ve Ca değerleri arasında herhangi bir bağlantı olup olmadığını değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi uygulandı.

Çalışma ve kontrol grubunun Pearson korelasyon analizi ile incelenmesi sonucunda FGF-23 ile P seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p = 0.049$). Ayrıca PTH ile Ca arasında seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p = 0.002$). Diğer parametreler arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tartışma

Hipogonadotropik hipogonadizm konjenital veya edinsel birçok bozukluk sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Olguların önemli bir bölümünü oluşturan İHH'nin moleküler düzeydeki temellerine yönelik çalışmalar son dönemlerde hız kazanmıştır. Hipotalamohipofizer gonadal aksın en üst basamağını oluşturan gonadotropin relasing hormon (GnRH) sekresyonunun bozulmuş me-

kanizması, embriyogenez sırasındaki GnRH nöronlarının hipotalamusa göçündeki patolojiyle açıklanmaktadır. Hem insan hem hayvan çalışmaları göstermektedir ki, GnRH nöronları, fetal hayat sırasında olfaktör alandan hipotalamusa göç etmektedir [9]. İHH'nin bir türü olan Kalmann Sendromunda (KS) çok yakın yıllarda FGFR-1 mutasyonunun saptanması hipogonadizmli hastaların etyopatogenezi açısından farklı bir bakış açısı yarattı ve hemen ardından olayın genetik temelleri önem kazanmaya başladı [10]. Hastalığın etyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan araştırmalarda GnRH ve gonadotropin sentez ya da sekresyonunu bozarak, gonadotropin eksikliğine yol açan, GnRH nöronlarının migrasyonu ve fonksiyonu, GnRH sentez ve sekresyonu, GnRH'ya cevap ve gonadotropin biyosentezi aşamalarında bir dizi genetik defekt saptanmıştır [11].

8p11.2-p11.1 üzerinde lokalize olan FGFR-1 de nöronal migrasyonda önemli role sahiptir ki, anosminin eşlik ettiği hipogonadizmli hastalarda mutasyonuna sıklıkla rastlanmaktadır. 822 aminoasitten oluşan plazma membran reseptörü FGFR-1'deki missense mutasyonlar kendini otozomal dominant geçiş gösteren KS olarak gösterebilir [11].

FGF-23 geninin ablasyonu farelerde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle beraber hayat süresinin kısalması ile sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler arasında kifoz, hipogonadizm ve infertilite, osteopeni, pulmoner amfizem, ciddi vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları ve pek çok dokuda generalize atrofi vardır [12]. FGF-23 geninin onarılıp FGF-23 seviyelerinin normal düzeye çıkmasıyla yapılan gözlemlerde yukarıda sayılan değişikliklerin düzeldiği saptanmıştır. Başlıca düzelen fonksiyonlar; fertilité ve sağkalım süresinin artması, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normale dönmesidir. Hatta P seviyelerinde bir miktar düşme gözlemlenmiştir. Normal D vitamini ve düşük P düzeyleri renal tubüllerde bulunan NaPi2a ve 1-alfa hidroksilaz seviyelerinin FGF23(-/-) farelere göre daha düşük seviyelere inmesiyle ilişkilidir [13].

Serum ve diyet fosfatı arasındaki ilişkide tam bir konsensus sağlanmış değildir. Yapılan bir çalışmada kontrol grubu olarak seçilmiş sağlıklı 6 erkek olguda fosfat yüklemesinin ya da kısıtlamasının FGF-23 düzeylerini değiştirmediğini göstermiştir [14].

29 ve 13 erkek olgunun alındığı iki çalışmada ise diyet fosfatındaki azalmanın FGF-23 seviyelerini azalttığı fakat diyet fosfatındaki artışın FGF-23 seviyelerini etkilemediği görülmüştür [15].

Hastalığın genetik temelleri incelendiğinde GnRH nöronlarının fetal hayatta beyin gelişimindeki aşamalardan geçerken olfaktör platodan hipotalamusa göç etmeleri sırasında oluşabilecek defektler karşımıza çıkmaktadır [16]. KAL1 ve FGFR1 başta olmak üzere GPR54, NELF, TAC3, TACR3, LEP, LEPR, PROK2 ve PROKR2 genlerinde defektler saptanmıştır.

Hem FGFR-1'de hem de FGF-8'de mutasyon tespit edilmiştir [17]. FGFR-1 mutasyonuna bağlı KS'nda geçiş otozomal dominanttır ve hipogonadizme yarı damak, dental agenezide eşlik edebilir. FGFR-1 mutasyonları daha çok anosminin eşlik ettiği hipogonad hastalarda tespit edilmiştir. FGFR, diş ve damak gelişiminde anahtar rol oynar. FGFR-1 ve FGFR-2, mezenkium ve epitelyumda farklı eksprese edilirler.

Hipogonadizmin neden olduğu hiperfosfatemi ve FGF-23 değerleri ile ilgili başka bir çalışmayı da Gupta ve arkadaşları

yapmışlardır [18]. Bu çalışmada seçilen hastalar aynı zamanda hipoparatiroidizmi oldukları için P seviyelerindeki yükseklik daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama P değeri 4.4 ± 0.6 mg/dL, Sherri-Ann M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4.3 ± 0.4 mg/dL, Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 5.6 ± 1.1 mg/dL olarak saptanmıştır. Yapılan FGF-23 ölçümlerinde hem bizim çalışmamız hem de Sherri-Ann M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile tezat sonuçlar saptanmış olup FGF-23 değerlerinde yükseklik tespit edilmiştir. Ancak artmış FGF-23 seviyeleri hastaların aynı zamanda kronik hipoparatiroidizmi olması ve P düzeylerinin suprafizyolojik düzeyde olmasına bağlanmalıdır. Suprafizyolojik düzeydeki P seviyeleri FGF-23 üzerinde daha fazla stimülasyon yapıyor olabilir.

Sherri-Ann M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 25 sağlıklı erkek her 4 haftada bir kez 12 hafta boyunca bir GnRH analogu olan 3,6 mg goserelin subkutan verilmek suretiyle akut bir hipogonadizm tablosu içine sokulmuşlardır. Testosteron seviyeleri 12 haftanın sonunda 543 ± 160 ng/dL'den 20 ± 10 ng/dL'a gerilemiştir. Bu hasta grubunda da serum fosfat düzeylerinde artma, PTH düzeylerinde azalma gözlenmiş fakat FGF-23 seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır [19]. Bu iki benzer çalışmadaki sonuçlar arasındaki fark Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hasta grubunun aynı zamanda kronik hipoparatiroidi hastaları olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü kronik hipoparatiroidili grupta serum P seviyeleri diğer gruba oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Suprafizyolojik düzeylerdeki P seviyelerinin FGF-23 seviyesini daha fazla stimüle etmiş olabileceği düşünülmelidir.

Meric C ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipogonadizmli erkek hastalarda FGF-23, osteoprotegerin ve D vitamini seviyeleri çalışılmış; bunların endotelial disfonksiyon ve insülin rezistansı ile bağlantıları ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak FGF-23 seviyelerinde hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [20].

Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında fosfor düzeylerinin daha yüksek, bununla ters orantılı olarak da PTH düzeylerinin düşük olduğunu saptadık. Bu bulgu beklenebilir bir durumdur, çünkü daha önce yapılmış çalışmalar, hipogonadizm varlığında serum P düzeyinin hem erkeklerde hemde kadınlarda artmış olduğunu işaret etmektedir [21,22]. Serum P düzeylerindeki bu artışın; kemik rezorpsiyonuna bağlı, fosforun renal reabsorpsiyonundaki artışına sekonder ya da her iki mekanizmanın beraber olarak ortaya çıktığı düşünülebilir [3,6]. Tüm bu değişimlere rağmen FGF-23 (C-Terminal ve intact FGF-23) değerlerinde anlamlı değişim saptanmadı.

Bu çalışma gerçek hipogonadotropik hipogonadizmli erkek hastalarda yapılan öncü çalışmalardan biridir. Daha önce benzer bir çalışma olarak Sherri-Ann M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da örnek gösterilebilir [19]. Fakat bu çalışmada normal olan erkek bireyler, 4 haftada bir kez 12 hafta boyunca bir GnRH analogu olan 3,6 mg goserelin subkutan verilmek suretiyle akut bir gonadal yetmezlik tablosu içine sokulmuşlardır. Ardından yapılan incelemelerde bizim çalışmamızla paralellik gösteren bulgular saptanmıştır. P yüksek, PTH düşük ve FGF-23 seviyeleri değişmemiş olarak saptanmıştır.

Fakat bu çalışma ile bizim yaptığımız çalışma arasındaki ana fark hastaların hipogonadizm ile geçirdiği süredir. Yani bir grupta hastalar akut bir gonadal yetmezlik tablosuna sokulup de-

ğerler ani ve hızlı bir şekilde değişirken, diğer taraftaki hastalarda daha doğal ve kronik bir süreç mevcuttur. Bu uzun süreçte hipotalamo-hipofizer aks, P ve PTH dengesi daha farklı bir seyir izleyebilir. Dolayısıyla farklı bir sonuç çıkmış olması şaşırtıcı olmaz idi.

FGF-23 ölçümlerinde hem intact hem de c-terminal FGF-23 ölçülmesinin sebebi yapılan bazı çalışmalarda C-terminal fragmanın biyolojik olarak inaktif saptandığına ait verilerin olmasıdır [23]. Fakat yapılan ölçümlerde her iki fragmanda da anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Sonuç olarak; Bu çalışma, olgu sayısı sınırlı olsa da, gerçek hipogonadotropik hipogonadizmli genç erkek hastalarda serum P ve PTH düzeylerinin değişikliğinde FGF-23'ün rolünü inceleyen öncü çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışma göstermiştir ki; hipogonadizmde oluşan P yüksekliğine doğrudaki FGF-23 seviyelerindeki değişiklik eşlik etmemektedir. Bu bulgular eşliğinde FGF-23'ün P metabolizmasındaki etkisinin sadece kan P düzeyine bağlı olmayıp, diyet P ve 1.25 dihidroksi vitamin D düzeylerinin de etkili olduğu düşünülmelidir. Daha geniş ve moleküler düzeyde düşünüldüğünde ise FGF-23'ün sinyalizasyonunu gerçekleştirdiği reseptör olan FGFR-1 mutasyonları da bu süreçte etkili olabilir. Çalışmamızdaki eksik kaldığını düşündüğümüz başlıca husus ise; D vitamini ölçümünün yapılamamış olmasıydı. Bu önemli ölçüde mali ve teknik kısıtlılıklara bağlı olarak gerçekleştirilemedi. Buna rağmen çalışmamız bu konuda yapılacak daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara öncülük edebilecek bir çalışma olarak görülebilir. Tüm bu bulguların ışığı altında daha geniş hasta serilerinde ve genetik incelemelerle beraber yapılacak prospektif ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

- Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. J Clin Endocrinol Metab 1989;69(3):523-7.
- Francis RM, Peacock M, Aaron JE. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption, and low bone formation. Bone 1986;7(4):261-8.
- Broulik PD, Rosenkrancova J, Ruzicka P, Sedlacek R. Effect of alendronate administration on bone mineral density and bone strength in castrated rats. Horm Metab Res 2005;37(7):414-8.
- Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl D-Trp6-GnRH. J Clin Endocrinol Metab 1993;76(2):288-90.
- Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1980;51(6):1359-64.
- Morris HA, Porter SJ, Durbridge TC, Moore RJ, Need AG, Nordin BE. Effects of oophorectomy on biochemical and bone variables in the rat. Bone Miner 1992;18(2):133-42.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet 2000;26(3):345-8.
- Baum M, Schiavi S, Dwarakanath V, Quigley R. Effect of fibroblast growth factor-23 on phosphate transport in proximal tubules. Kidney Int 2005;68(3):1148-53.
- Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. Brain Res Mol Brain Res 1989;6(4):311-26.
- Lovane A, Chantal A, Nicolas R. New insights in the genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism. Eur J Endocrinol 2004;151 Suppl 3:83-8.
- Tsai PS, Moenter SM, Postigo HR, El Majdoubi M, Pak TR, Gill JC, et al. Targeted expression of a dominant-negative fibroblast growth factor (FGF) receptor in gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons reduces FGF responsiveness and the size of GnRH neuronal population. Mol Endocrinol 2005;19(1):225-36.
- Razaque MS. FGF-23 mediated regulation of systemic phosphate homeosta-

- sis: is Klotho an essential player. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(3):470-6.
13. DeLuca S, Sitara D, Kang K, Marsell R, Jonsson K, Taguchi T, et al. Amelioration of the premature ageing-like features of FGF-23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF-23. *J Pathol* 2008;216(3):345-55.
14. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64(6):2272-9.
15. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):3144-9.
16. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone releasing hormone neurons. *Nature* 1989;338(6211):161-4.
17. Catherine D, Jean-Pierre H. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(2):139-46.
18. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4489-92.
19. Burnett SA, Mendoza N, Leder Z. Effects of gonadal steroid withdrawal on serum phosphate and FGF-23 levels in men. *Bone* 2007;40(4):913-8.
20. Meric C, Sonmez A, Aydogdu A, Tapan S, Haymana C, Basaran Y, et al. Osteoprotegerin, fibroblast growth factor 23, and vitamin D3 levels in male patients with hypogonadism. *Horm Metab Res* 2014;46(13):955-8.
21. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161(4):1219-22.
22. Ralston SH, Fogelman I, Leggate J, Hart DM, Farrish E, Fletcher CD, et al. Effect of subdermal oestrogen and estrogen/testosterone implants on calcium and phosphorus homeostasis after oophorectomy. *Maturitas* 1984;6(4):341-4.
23. Burnett SA, Gunawardene S, Bringhurst FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein J. Regulation of C-Terminal and Intact FGF-23 by Dietary Phosphate in Men and Women. *J Bone Miner Res* 2006;21(8):1187-96.

How to cite this article:

Demirci H, Kaplan M, Yonem A. The Evaluation of Fibroblast Growth Factor 23 Levels in Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Anal Med* 2015;6(suppl 4): 505-9.