

مقاله اصلی

مقایسه سطح سرمی FGF21 در بیماران دیابتی نوع دو با افراد سالم و بررسی رابطه ی آن با اجزای سندروم متابولیک

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۲۸ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۵/۱۰

خلاصه

زمینه

فاکتور رشد فیروبلاستی (FGF21) به عنوان یک فاکتور جدید تنظیم کننده متابولیک شناخته شده که به نظر می رسد اثرات قوی ضد دیابتی در مدل های حیوانی داشته باشد. مطالعات انسانی موید این است که این فاکتور با ایجاد سندروم متابولیک همراه است. هدف از این مطالعه بررسی FGF21 در افراد دیابتی نوع دو و مقایسه آن با افراد گروه کنترل سالم و همچنین رابطه آن با اجزای سندروم متابولیک است.

روش کار

این مطالعه مورد شاهدهی در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۳ در مشهد انجام شد. ۳۰ بیمار دیابتی نوع دو تحت درمان با داروی مت فورمین و ۴۰ نفر فرد سالم به عنوان گروه کنترل در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک بیماران ثبت شد و اندازه گیری میزان گلوکز، لیپیدهای سرم، هموگلوبین گلیکوزیله، - انسولین - آنزیمهای کبدی و سطح فاکتور FGF21 در بیماران و گروه کنترل انجام شد مقاومت به انسولین با روش HOMA-IR محاسبه شد. نتایج در دو گروه با یکدیگر مقایسه و در هر گروه رابطه فاکتور FGF21 با اجزای سندروم متابولیک بررسی شد. از آزمون پیرسون برای بررسی داده ها استفاده شد.

نتایج

تفاوت معنی داری در سطح فاکتور FGF21 در بیماران دیابتی نوع دو با افراد سالم وجود نداشت. رابطه ی معنی داری بین سطح این فاکتور با اجزای سندروم متابولیک در بیماران و گروه کنترل سالم مشاهده نشد. میزان FGF21 رابطه مستقیم مثبت با SGPT داشت.

نتیجه گیری

در جمعیت ایرانی: به نظر نمی رسد رابطه ای بین سطح فاکتور FGF21 با اجزای سندروم متابولیک وجود داشته باشد. مطالعات گسترده تری برای اثبات این موضوع ضروری است.

کلمات کلیدی: دیابت نوع دو، سندروم متابولیک، فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱

پی نوشت: این مقاله با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد صورت گرفته است و با تضاد نویسندگان منافاتی ندارد.

۱ رباب ابوترابی

۲ شکوفه بنکداران*

۳ سعید اسلامی

۴ فاطمه عباسی بنازاده

۲، ۱- دانشیار غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- متودولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

مشهد، مشهد، ایران

۴- فلوی فوق تخصصی غدد و متابولیسم،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*مشهد- بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات غدد

مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۲۶۵-۹۸+

email:dr.bonakdaran@yahoo.com

مقدمه

شیوع دیابت نوع دو و عوارض آن تقریباً در همه کشورها به ویژه منطقه شرق میانه آسیا در حال افزایش و نگران کننده است و این مورد تبدیل به یک نگرانی بهداشتی شده است. شیوع دیابت در جمعیت شهری ایران در سن بیشتر از ۲۰ سال در سال ۱۳۸۷ معادل ۸/۱٪ بوده است (۱). به تازگی، فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱ (FGF21) به عنوان یک درمان بالقوه دیابت نوع دو شناخته شده است (۲، ۳).

فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ به عنوان یک عضو از خانواده فاکتورهای رشد فیروبلاستی شناخته شده و به طور عمده در کبد -بافت چربی و پانکراس بیان می شود و از طرفی در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی نقش دارد (۴، ۵). فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ بازجذب گلوکز را در چربی به وسیله گلوکز ترانسپورتر ۱ افزایش می دهد که این عمل مستقل از اعمال انسولین است (۶).

فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ باعث مهار سنتز اسیدهای چرب و تری گلیسرید در کبد می شود (۷، ۸). علاوه بر نقش ذکر شده برای فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱، نقش فیزیولوژیک آن به شکل دخالت در ساخت انسولین، مهار ترشح گلوکاگون، القای بیان سلولهای بتای پانکراس شناخته شده است و بنابراین نقش مهم در حفظ عملکرد سلولهای بتا و اثرات انسولین در حالت های افزایش قند خون به همراه خواهد داشت (۹).

در چندین مطالعه حیوانی فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ به عنوان درمان جدید دیابت، مقاومت به انسولین و هیپرلیپیدمی در نظر گرفته شده است (۱۰-۱۲). در مطالعات انسانی نیز سطح سرمی فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ با اجزای سندرم متابولیک مانند قند خون ناشتا، اندکس مقاومت به انسولین، چاقی، تری گلیسرید و کلسترول مرتبط بوده است (۱۳). افزایش سطوح سرمی فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ در موارد کبد چرب غیر الکلی و بیماری عروق کرونر نیز دیده شده است (۱۴، ۱۵). افزایش این فاکتور تنظیم کننده می تواند نشان دهنده جبران حالت های متابولیک غیر معمول و یا مقاومت به فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ باشد.

این مطالعه به منظور بررسی سطح سرمی فاکتور رشد فیروبلاستی ۲۱ و مقایسه آن با گروه کنترل سالم و همچنین ارتباط این فاکتور با اجزای سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین در بیماران نوع دو دیابتی در ایران انجام شد.

روش کار

این مطالعه موردی شاهدی در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۳ در مشهد (ایران) انجام شد. ۳۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک های سرپایی که فقط متفورمین مصرف میکردند، انتخاب شدند.

بیماران با سابقه بیماریهای حاد-بیماریهای کبدی و کلیوی مزمن، حاملگی، شیردهی، سابقه سرطان - سوء تغذیه و مصرف داروهای موثر بر سطح انسولین و گلوکز شامل ضد تشنج ها و گلوکوکورتیکوئید ها از مطالعه حذف شدند.

سن، جنس، طول دوره دیابت، سابقه فشارخون و درمان های ضد فشارخون، سابقه هیپرلیپیدمی و داروهای پایین آورنده لیپید و همه داروهای مصرفی در پرسشنامه های مخصوص ثبت شدند. شاخص توده بدن با فرمول وزن تقسیم بر قد به توان دو محاسبه شد. فشارخون از بازوی دست راست پس از بیست دقیقه استراحت در وضعیت نشسته و با یک فشارسنج جیوه ای اندازه گیری شد. فشارخون بالا به عنوان فشارخون سیستمیک ≤ 130 میلیمتر جیوه و فشارخون دیاستولیک ≤ 85 میلی متر جیوه یا سابقه فشارخون بالا یا دریافت داروهای ضد فشارخون تعریف شد. گلوکز ناشای پلاسما به روش گلوکز اکسیداز اندازه گیری شد. تری گلیسرید و لیپوپروپرویین با چگالی بالا (HDL) توسط روش آنزیمی (Parasazmonkaraj, iran) اندازه گیری شد. لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) با روش فرید وال به شکل کلسترول توتال منهای کلسترول با چگالی بالا بعلاوه تری گلیسرید تقسیم بر پنج (cholesterol-) $(HDL+TG/5LDL=total)$ محاسبه شد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) به وسیله کروماتوگرافی ستونی مورد بررسی قرار گرفت. سطوح انسولین به روش ایمونورادیومتریکی و مقاومت به انسولین با فرمول:

$$HOMA-IR = \text{glucose}/18 \times \text{insulin}/22.5$$

محاسبه گردید.

ملاحظات اخلاقی:

روند مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد تصویب شد. بیماران که به طور آگاهانه رضایت نامه کتبی را تکمیل کردند وارد مطالعه جهت تکمیل معاینات جامع شدند.

نتایج

در این مطالعه ۳۰ بیمار دیابتی نوع دو تحت درمان با داروی مت فورمین و ۴۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک ابتدایی بیماران و گروه سالم در جدول شماره ۱ آمده است.

تمام بیماران و گروه کنترل سالم تحت بررسی آزمایشگاهی از نظر متغیرهای متابولیک و همچنین سطح FGF21 قرار گرفتند که مقایسه آنها در ۲ گروه در جدول شماره دو آمده است. همانطور که از اطلاعات این جدول مشخص است گروه بیمار سطح معنی دار بالاتری از قند ناشتا - میزان کراتینین و LDL نسبت به گروه کنترل سالم داشتند.

در حالیکه سطح سرمی FGF21 در بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. جهت بررسی سطح FGF21 با متغیرهای سندروم متابولیک از آزمون پیرسون استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

جدول ۱- مشخصات بالینی و آزمایشگاهی افراد مورد مطالعه در شروع مطالعه

T-Test P-Value	گروه مورد مطالعه						متغیر مورد بررسی
	بیماران دیابتی			گروه کنترل			
	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	
۰/۰۲۲	۲/۸۶	۲۶/۷۲	۳۰	۱/۱۸	۲۵/۳۹	۴۰	BMI
۰/۱۱۴	۱۰/۳۰	۱۱۸/۲۷	۳۰	۱۲/۰۶	۱۱۳/۸۸	۴۰	فشار سیستولیک
۰/۱۹۲	۵/۵۷	۷۵	۳۰	۹/۴۰	۷۲/۶۳	۴۰	فشار دیاستولیک
۰/۰۲۲	۸/۱	۸۷/۸	۳۰	۸/۸	۸۱/۳	۴۰	دور کمر
۰/۴۹۹	۱۲	۵۵	۳۰	۹	۳۸/۵	۴۰	سن

جدول ۲- بررسی میانگین متغیرهای آزمایشگاهی در دو گروه مورد مطالعه

T-Test P-Value	گروه مورد مطالعه						متغیر مورد بررسی
	بیماران دیابتی			گروه کنترل			
	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	
<۰/۰۰۱	۶۵/۶۲	۱۷۲/۸۷	۳۰	۱۴/۹۰	۸۲/۵۳	۴۰	FBS
۰/۰۴	۰/۱۴۵	۰/۹۳۸	۳۰	۰/۱۵۶	۰/۸۴۶۴	۴۰	کراتینین
۰/۴۹۸	۸۹/۳۶	۱۵۵/۳۱	۳۰	۶۸/۵۱	۱۶۸/۱۵	۴۰	تریگلیسرید
<۰/۰۰۱	۸/۸۹۷	۵۱/۴۰	۳۰	۶/۲۵۱	۴۰/۳۹۵	۴۰	HDL
۰/۰۰۱	۳۵/۸۱	۱۰۸/۷۲	۳۰	۲۰/۲۱	۸۲/۹۵	۴۰	LDL
۰/۵۷۴	۷/۷۹۸	۱۷/۴۷	۳۰	۶/۵۰	۱۶/۵۰	۴۰	SGOT
۰/۴۹۹	۸/۰۱	۱۴/۷۳	۳۰	۸/۸۱	۱۶/۱۲۵	۴۰	SGPT
۰/۸۵۱	۱۱۵/۴۸	۲۳۹/۰۷	۳۰	۳۴/۵۱	۲۳۴/۲۶	۴۰	FGF21
-/۴۹۹	۲/۸۳	۳/۷۷	۳۰	۶/۳۰	۴/۶۳	۴۰	HoMA.IR

جدول ۳- بررسی ارتباط FGF21 با متغیرهای متابولیک در دو گروه مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه			گروه کنترل			متغیر مورد بررسی
P	ضریب همبستگی	تعداد	P	ضریب همبستگی	تعداد	
۰/۱۸۷	-۰/۲۴۸	۳۰	۰/۵۴۲	-۰/۰۹۹	۴۰	FBS
۰/۲۶۶	-۰/۲۱۰	۳۰	۰/۱۴۶	۰/۲۳۴	۴۰	تریگلیسرید
۰/۷۸۸	۰/۰۵۱	۳۰	۰/۱۱۱	-۰/۲۵۶	۴۰	HDL
۰/۶۶۹	۰/۰۸۱	۳۰	۰/۹۲۷	۰/۰۱۵	۴۰	LDL
۰/۵۰۲	-۰/۱۲۷	۳۰	۰/۶۹۴	۰/۰۶۴	۴۰	SGOT
<۰/۰۰۱	۰/۶۴۵	۳۰	<۰/۰۰۱	۰/۸۲۱	۴۰	SGPT
۰/۱۷۹	-۰/۲۵۲	۳۰	۰/۴۵۴	۰/۱۲۲	۴۰	کراتینین
۰/۹۸۴	۰/۰۰۴	۳۰	۰/۱۵۴	۰/۲۳۰	۴۰	فشار خون سیستولیک
۰/۱۷۹	-۰/۲۵۲	۳۰	۰/۴۵۴	۰/۱۲۲	۴۰	فشار خون دیاستولیک
۰/۲۵۳	-۰/۲۱۵	۳۰	۰/۰۷۲	۰/۲۸۸	۴۰	BMI
۰/۶۶۲	-۰/۰۸۳	۳۰	۰/۷۴۷	-۰/۰۵۳	۴۰	دور کمر
۰/۴۲۳	-۰/۱۵۲	۳۰	۰/۸۲۱	۰/۰۳۷	۴۰	انسولین
۰/۲۵۳	-۰/۲۱۵	۳۰	۰/۹۰۴	۰/۰۲	۴۰	HoMA-IR

همکاران نیز غلظت‌های سرمی بالا FGF21 در ارتباط با متابولیسم غیر طبیعی گلوکز و مقاومت به انسولین بود (۱۷). در مطالعه کرالیش^۳ و همکاران نیز میانگین غلظت سرمی FGF21 در افراد مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ در مقایسه با گروه کنترل سالم، ۲/۱ برابر بالاتر بود (۱۸). این نتایج در سایر مطالعات نیز دیده می‌شود. در مطالعه مراز^۴ و همکاران نیز سطح سرمی FGF21 در شروع مطالعه به طور معنی‌داری در بیماران چاق و دیابت نوع دو نسبت به گروه شاهد سالم بالاتر بود و همین‌طور در مطالعه لی^۵ و همکاران سطح پلاسمایی FGF-21 در بیماران دیابتی نسبت به گروه شاهد سالم به طور معنی‌داری بالاتر بود (p<۰/۰۵) (۲۰، ۱۹). در مطالعه وانگ^۶ و همکاران هم سطح پلاسمایی ناشتا FGF-21 در گروه دیابتی نوع دونسبت به گروه شاهد سالم به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (p<۰/۰۱) (۲۱). در مطالعه چنگ^۶ و همکاران سطح سرمی FGF-21 به طور معنی‌داری در بیماران دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده (NDDM) و بیماران با سابقه طولانی مدت دیابت نوع ۲ (بالای ۵ سال (LDDM) بالاتر از گروه کنترل بود. اما هیچ‌گونه تفاوت

با توجه به نتایج جدول ۳ در این مطالعه به نظر می‌رسد نه تنها تفاوت واضحی بین سطح سرمی FGF21 بیماران دیابتی با افراد کنترل سالم وجود نداشت، بلکه این مارکر به غیر از سطح گلوتامیک پیرووات ترانسفراز (SGPT) رابطه معنی‌داری با سایر فاکتورهای متابولیک و اجزای سندروم متابولیک ندارد. فاکتور FGF21 رابطه مستقیم معنی‌داری با میزان SGPT در هم بیماران دیابتی و هم افراد گروه کنترل سالم داشت.

بحث

نا حد امکان و قابل بررسی به نظر می‌رسد این مطالعه اولین مطالعه در زمینه بررسی سطح FGF21 در جمعیت بیماران دیابتی در ایران باشد. در مطالعه حاضر تفاوت بارزی بین سطح این فاکتور در بین افراد دیابتی نوع دو و افراد سالم مورد مطالعه وجود نداشت. این نتیجه با بعضی از مطالعات انجام شده در این زمینه هم خوانی ندارد. چاوز^۱ و همکاران با بررسی و مقایسه سطح FGF21 در گروه‌های لاغر، چاق، اختلال قند خون ناشتا و بیماران با تشخیص دیابت دریافتند که افراد دیابتی سطح FGF21 بالاتری نسبت به سایر گروه‌ها داشتند و این یافته را به وضعیت مقاومت به انسولین ارتباط دادند (۱۶). در مطالعه سمبا^۲ و

^۳ Kralisch

^۴ Mraz

^۵ Li

^۶ Wang

^۶ Cheng

^۱ Chavez

^۲ Semba

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین کراتینین و اوره با FGF-21 رابطه معنی داری وجود ندارد ($p < 0/05$). در بعضی از مطالعات رابطه سطح سرمی FGF21 با عوارض کلیوی در بیماران دیابتی نشان داده شده است. مطالعه آن⁴ و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کره با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی FGF21 با پارامترهای متابولیک در شرکت کنندگان با درجات متفاوتی از چاقی و تحمل گلوکز و در افراد با عوارض دیابت نوع ۲ (T2DM)، انجام شد. در این مطالعه سطح سرمی FGF21 ارتباط مثبت با نسبت آلبومین به کراتینین (ACR) در تمامی افراد به جز افرادی با نوع دو بعد از تعدیل برای سن، جنس و نمایه توده بدنی، نشان داد (۲۶). مطالعه جاین⁵ و همکاران نیز در سال ۲۰۱۲ در چین با هدف بررسی ارتباط بین FGF-21 و نفروپاتی دیابتی انجام شد (۲۷). در این مطالعه میانه سطح FGF-21 سرم در بیماران دیابت نوع دو در مقایسه با گروه کنترل غیر دیابتی بالاتر بود و در گروه بیماران با میکرو و ماکرو آلبومینوری به طور معنی داری بالاتر از بیماران با آلبومینوری نرمال و گروه کنترل بود. همچنین سطح FGF-21 سرم به صورت مستقل با شرح آلبومین ادراری در بیماران دیابت نوع ۲ در ارتباط بود که این می تواند نشان دهنده تاثیر FGF-21 در ایجاد نفروپاتی دیابتی باشد. تفاوت در نتیجه مطالعه حاضر با سایر مطالعات در این زمینه احتمالاً ناشی از آن است که ما افراد دارای کراتینین بالاتر طبیعی حذف شدند.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر رابطه مستقیم مثبتی بین سطح FGF21 با SGPT وجود داشت. مطالعات مقطعی متعددی موید ارتباط مثبت بین سطح FGF21 با کبد چرب غیر الکلی بوده است و حتی افزایش بیان کبدی FGF21 در بیوپسی کبدی این افراد به دست آمده است (۲۸، ۲۹). حتی در یک مطالعه سه ساله در افراد کبد چرب غیر الکلی پیشنهاد شده است که از اندازه گیری میزان این فاکتور به عنوان یک بیومارکر جهت بررسی پاسخ به درمان می توان استفاده نمود. در این مطالعه افرادی با کبد چرب غیر

معنی داری بین سطح سرمی FGF-21 در دو گروه بیماران دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده (NDDM) و بیماری با درگیری طولانی مدت (بالای ۵ سال) دیابت نوع ۲ (LDDM) وجود نداشت (۲۲).

مطالعه کاسیو¹ و همکاران در سال ۲۰۱۱ در چین، با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی FGF21 در دیابت نوع ۱، دیابت اتوایمون پنهان در بالغین (LADA²) و دیابت نوع ۲ انجام شد. سطح FGF21 به صورت تدریجی از دیابت نوع ۱، LADA، به دیابت نوع ۲ افزایش یافت ($p < 0/001$). به علاوه، سطح FGF21 ارتباط معکوسی با تیترا گلو تامیک اسید دکربوکسیلاز و آنتی بادی های پروتئین ۲ مرتبط با انسولینوما در نوع ۱ دیابت و بیماران LADA نشان می داد. بر اساس نتیجه گیری این مطالعه سطح سرمی FGF21 در دیابت نوع ۲ افزایش می یابد اما در دیابت نوع ۱ و LADA کاهش دارد (۲۳).

علت تفاوت نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعات ممکن است وابسته به تفاوت در حجم نمونه - طول مدت ابتلا به دیابت در بیماران و نوع داروهای مصرفی باشد.

در این مطالعه رابطه ای بین سطح فاکتور FGF21 با اجزای سندروم متابولیک در گروه دیابت نوع دو و افراد سالم به دست نیامد و این فاکتور رابطه ای با میزان انسولین و مقاومت به انسولین نداشت که این یافته هم با بسیاری از مطالعات دیگر در این زمینه غیر همسو است. در بعضی مطالعات ارتباط مثبتی بین سطح سرمی FGF21 و تری گلیسرید مشخص شده و نقش FGF21 را در متابولیسم لیپیدها پیشنهاد کرده اند (۲۴). کوینگ³ و همکاران در مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ بین سطح تری گلیسرید و FGF21 ارتباط مثبت معناداری گزارش کردند (۲۵). نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر همخوانی ندارد که این عدم همخوانی احتمالاً به دلیل حذف بیماران دریافت کننده داروهای پایین آورنده چربی خون در مطالعات مذکور است. در این مطالعه اغلب بیماران تحت درمان با داروهای کنترل کننده چربی خون بودند.

¹ Xiao

² Latent Autoimmune Diabetes in Adults

³ Quing

⁴ An

⁵ Jain

مطالعه حاضر در زمینه رابطه بین سطح FGF21 با آنزیمهای کبدی همخوانی داشت.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت مالی این تحقیق سپاسگزاری می شود.

الکلی سطوح بالاتری از میزان FGF21 را داشتند و در مواردی که اجزای سندروم متابولیک در افراد بارزتر بود سطح این مارکر نیز افزایش بیشتری داشت که این باز موید نقش FGF21 در متابولیسم گلوکز و لیپید است. نتایج مطالعه فوق با

References:

1. Harati H, Hadaegh F, Saadat N, Azizi F. Population-based incidence of Type 2 diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. *BMC Public Health* 2009;16(9):186.
2. Dostálová I¹, Haluzíková D, Haluzík M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2009;58(1):1-7.
3. Woo Y, Xu A, Wang Y, Lam KS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clin Endocrin* 2013;78(4):489-496.
4. Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Ruth TY, Mangelsdorf DJ, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell* 2012;148(3):556-567.
5. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 2000;1492(1):203-206.
6. Wente W, Efanov AM, Brenner M, Kharitonov A, Köster A, Sandusky GE, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic β -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes* 2006;55(9):2470-2478.
7. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007;5(6):426-437.
8. Hotta Y, Nakamura H, Konishi M, Murata Y, Takagi H, Matsumura S, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver. *Endocrinology* 2009;150(10):4625-4633.
9. Zhang X, Yeung DC, 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):1246-1253.
10. Li K, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. The effects of fibroblast growth factor-21 knockdown and over-expression on its signaling pathway and glucose-lipid metabolism in vitro. *Molecul cell Endocrinol* 2012;348(1):21-26.
11. Berglund ED, Li CY, Bina HA, Lynes SE, Michael MD, Shanafelt AB, et al. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. *Endocrinology* 2009;150(9):4084-4093.
12. Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, Fritz T, Caidahl K, Bergdahl K, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes/Metab Res Rev* 2011;27(3):286-297.
13. Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* 2010;59(11):2781-2789.
14. Yang M, Dong J, Liu H, Li L, Yang G. Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *PloS One* 2011;6(10):e26359.
15. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes* 2009;58(1):250-259.
16. 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):1542-1546.
17. 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):1375-1382.
18. Kralisch S, Fasshauer M. Fibroblast growth factor 21: effects on carbohydrate and lipid metabolism in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(4):354-359.
19. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clin Endocrinol* 2009;71(3):369-375.
20. Li L, Yang G, Ning H, Yang M, Liu H, Chen W. Plasma FGF-21 levels in type 2 diabetic patients with ketosis. *Diabetes Res Clin Practice* 2008;82(2):209-213.

21. Wang B, Yang G, Yang M, Liao Y, Li Z, Boden G, et al. Mitiglinide treatment may decrease plasma fibroblast growth factor-21 levels in individuals with new-onset T2DM. *Cytokine* 2012;57(2):300-303.
22. Cheng X, Zhu B, Jiang F, Fan H. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients. *Endocrine Res* 2011;36(4):142-148.
23. Xiao Y, Xu A, Law LS, Chen C, Li H, Li X, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jan;97(1):E54-58.
24. Lin Z, Wu Z, Yin X, Liu Y, Yan X, Lin S, et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PloS One* 2010;5(12):e15534.
25. Jin QR, Bando Y, Miyawaki K, Shikama Y, Kosugi C, Aki N, et al. Correlation of fibroblast growth factor 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects. *J Med Investigat* 2014;61(1-2):28-34.
26. An SY, Lee MS, Yi SA, Ha ES, Han SJ, Kim HJ, et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Res Clin Practice* 2012;96(2):196-203.
27. Jian WX, Peng WH, Jin J, Chen XR, Fang WJ, Wang WX, et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and diabetic nephropathy. *Metabolism* 2012;61(6):853-859.
28. 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):2143-2150.
29. Samson S, Sathyanarayana P, Jogi M, Gonzalez E, Gutierrez A, Krishnamurthy R, et al. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011;54(12):3093-3100.