



Şefika ALDAŞ^{1, a}
Mehtap DURUKAN TOSUN^{2, b}
Murat KARA^{3, c}
Erdal YILMAZ^{4, d}
A. Denizmen AYGÜN^{4, e}

¹ Mersin Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Mersin, TÜRKİYE

² Mardin Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Neonatoloji Kliniği,
Mardin, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi
Hastanesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

⁴ Fırat Üniversitesi Tıp
Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatri Kardiyoloji,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0009-0006-9222-6163

^b ORCID: 0000-0002-4041-2777

^c ORCID: 0000-0002-2235-1827

^d ORCID: 0000-0002-4108-8091

^e ORCID: 0000-0002-6450-9282

Geliş Tarihi : 17.04.2024

Kabul Tarihi : 23.05.2024

Yazışma Adresi Correspondence

Şefika ALDAŞ
Mersin Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Mersin – TÜRKİYE

drsefikaaldas@gmail.com

Down Sendromlu Hastalarda Leptin ve Adiponektin Gen Polimorfizmi ve Ekspresyonları Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Down sendromu en sık görülen kromozomal hastalıktır. Bu sendromun meydana gelmesi için 21.kromozom üzerindeki genlerin polimorfizm ve ekspresyonlarının gerekliliği, fenotipik etki yaratmayan ekspresyonlarının varlığı, kromozom üzerinde kaç genin sendromla ilişkili olduğu ve hangilerinin ekspresyonunda artış olduğu konusunda çeşitli tartışmalar bulunmaktadır. Obezite prevalansı DS'lu hastalarda daha yüksek olarak bildirilmektedir. Obezite genlerinin taranmasında önemli bir yöntem genomik taramalardır. Leptinin (LEP) ve adiponektinin (ADIPOQ) obezite ile olan ilişkisi birçok çalışma ile desteklenmiştir. Bu çalışma DS'lu çocuklarda LEP, ADIPOQ gen polimorfizm ve gen ekspresyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak, LEP, LEPR ve ADIPOQ genlerinin polimorfizm veya ekspresyonunun bu çocuklarda obezitede etkisinin olup olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda izlenen 30 DS tanılı çocuk ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri ve ekokardiografi raporlarına ait bilgiler kaydedildi. Bu çocuklarda LEP, LEPR ve ADIPOQ genlerinin belirlendiğimiz polimorfizmleri ve LEP, ADIPOQ genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada DS'lu çocuklarda LEP geni -2548G/A, LEPR geni Gln223Arg, ADIPOQ 276G>T gen polimorfizminin obezite ile bağlantısı ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamış olmasına rağmen ADIPOQ45T>G gen polimorfizm ile obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Leptin geni mRNA ekspresyonunun obezite ile ilgili bağlantısı araştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Down sendrom'lu çocuklarda, obezitede etkili olabilecek genetik faktörlerin araştırılması bu önemli sorununun aydınlatılmasını sağlayacaktır. Bu nedenle DS'lu popülasyonda genetik varyasyonların saptanması, bu fenotipik özelliklerin genetik mekanizmalarının aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ADIPOQ, çocuk, down sendromu, LEP, LEPR, obezite

Investigation of the Relationship Between Leptin and Adiponectin Gene Polymorphism and Expression in Patients with Down Syndrome

Objective: Down syndrome is the most common chromosomal disorder. There are various controversies about the necessity of polymorphism and expression of genes on chromosome 21 for the occurrence of this syndrome, the presence of expression that does not cause phenotypic effects, how many genes on the chromosome are associated with the syndrome, and which ones have increased expression. The prevalence of obesity is reported to be higher in patients with DS. An important method for screening obesity genes is genomic screening. The association of leptin (LEP) and adiponectin (ADIPOQ) with obesity has been supported by many studies. This study aimed to investigate the relationship between LEP and ADIPOQ gene polymorphism and gene expression in children with DS and to determine whether polymorphism or expression of LEP, LEPR, and ADIPOQ genes have an effect on obesity in these children.

Materials and Methods: The study included 30 children with DS followed up in the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, and 30 healthy children as a control group. Demographic data, anthropometric measurements, laboratory values, and echocardiography reports were recorded. Polymorphisms of LEP, LEPR, and ADIPOQ genes and mRNA expression levels of LEP and ADIPOQ genes were evaluated in these children.

Results: In this study, no significant association was found between LEP gene -2548G/A, LEPR gene Gln223Arg, ADIPOQ 276G>T gene polymorphism and obesity in children with DS, but a significant association was found between ADIPOQ45T>G gene polymorphism and obesity. The association of Leptin gene mRNA expression with obesity was investigated and a significant association was found.

Conclusions: Investigation of genetic factors that may be effective in obesity in children with Down syndrome will help to elucidate this important problem. Therefore, there is a need to determine genetic variations in the population with DS and to elucidate the genetic mechanisms of these phenotypic features.

Key Words: ADIPOQ, child, down syndrome, LEP, LEPR, obesity

Giriş

Down sendromu (DS), 1/700 canlı doğumda görülen en yaygın kromozom hastalığı ve mental retardasyonun en sık genetik nedenidir(1). DS'lu olguların fenotipik özellikleri ilk bakışta fark edilen, sendroma spesifik olmayan ve fonksiyonel bozukluğa yol açmayan küçük malformasyonlardır (1, 2). Obezite ve metabolik sendrom, DS'lu hastaların önemli bir sorunudur. Obezite genlerinin taraması için genomik taramalar önemli bir yöntemdir (3). DS tanılı bireylerle, sağlıklı popülasyon karşılaştırıldığında, obezite prevalansının DS'lu bireylerde ve diğer zeka geriliği ile giden hastalıkları olan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4-6). Bunun muhtemel nedenleri; aşırı yemek yeme, artan leptin düzeyleri, düşük fiziksel aktivite ve eşlik eden hastalıklar olabilir (4). Leptin hormonu, yağ dokusundan üretilen bir protein olup, hipotalamus üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek, obezite gelişmesini engellemektir (7). Leptin genindeki mutasyonlar nadir obezite sendromlarına neden olabilirken, yaygın polimorfizmler obeziteyle ilişkilendirilmiştir (8, 9). Leptin düzeylerinin DS'lu obez çocuklarda daha yüksek olduğu ve leptin direncinin varlığının obezite riskini artırdığı gözlenmiştir (10, 11). Adiponektin, obezitede azalan bir adipokin olup, insülin direnci, obezite, diyabet ve ateroskleroz gibi durumlarda düşük bulunmasının bu hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir. Adiponektin genindeki polimorfizmler, tip 1 ve tip 2 diyabette rol oynar (12). Bu çalışmada literatürde son yıllarda öne çıkan DS'lu bireylerdeki bazı fenotipik özelliklerin varlığının ve şiddetinin gen dozajından bağımsız olabileceği; fenotipik varyasyonun insan 21. kromozomu dışı genlerdeki polimorfizmler, çevresel faktörlerden etkilenebileceği (13) ve trizomik genlerde mRNA ekspresyonlarının artmış olabileceği (14) ön bilgisinden yola çıkarak obeziteye yatkın olan DS'lu çocuklarda, obezite metabolizmasında etkili bazı genlerin polimorfizmleri ve ekspresyonları ile olası ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışmaya DS tanısıyla izlenen 0-18 yaş arasında 30 çocuk ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (31/05/2012-10/3) alınan karar ve tüm katılımcı ailelerden aydınlatılmış onam belgesi elde edildi.

Araştırmaya, 0 yaş ile 18 yaş arası çocukları olan ve aydınlatılmış onam sonrasında gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyen ebeveynler dahil edilmiştir. 18 yaşın üstündeki çocuklar ve araştırmaya katılmak istemeyen ebeveynlerin çocukları çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları ve EKO raporları kaydedildi.

Dahil etme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Çocuk

Kardiyoloji polikliniğine başvuran ulaşılan tüm hastalar çalışma örneklenimini oluşturmuştur.

Vücut kitle indeksi persentili (VKI-P) çocuklar için internet üzerinden hesaplama programıyla hesaplandı. Çalışmaya alınan DS tanılı ve kontrol grubundaki tüm katılımcıların LEP -2548 G/A (rs7799039 SNP) ve LEPR Gln223Arg (rs1137101 SNP) ADİPOQ +45T>G (rs2241766 SNP) ve ADİPOQ 276G>T (rs1501299 SNP) gen polimorfizmleri ve ekspresyonları Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hasta ve kontrol grubundan 2 cc EDTA (Etilenediaminetetraasetik asit)'li tüplere kan alındı. Kanlar DNA saflaştırması yapıncaya kadar -20°C'de saklandı. Daha sonra DNA izolasyon protokolleri kullanılarak (PureLink® Genomic DNA Mini Kit, Invitrogen, Carlsbad, CA 92008 USA) DNA'lar izole edildi ve hedef SNP'ler rs2241766, rs1501299, rs7799039, rs1137101, TaqMan problemleri kullanılarak ABI Prism StepOnePlus Real Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazında çalışıldı. RNA izolasyon kiti ile kitin protokolü aynen uygulanarak (Invitrogen Ambion® RNA Mini Kit- Katalog No: 12183018A) RNA izolasyonu yapılmıştır. Çalışma yapılanaya kadar örnek RNA'ları -80 derecede saklandı. Elde edilen RNA'ları komplementer DNA' (cDNA) ya çevirmek için cDNA sentez kiti (Applied Biosystems, Katalog No: 4368814) kullanılarak, RNA örneklerinden cDNA sentezlendi. Alınan kan örneklerinden ayrıca hemoglobin, TSH, sT4, kolesterol ve TG değerleri çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistikler SPSS for Windows 16.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) ile yapıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Çalışma evreninden basit tesadüfi örnekleme yöntemi ile örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmıştır.

$$N = N \cdot t^2 \cdot p / q / d^2(N-1) + t^2 \cdot p / q$$

$$N = \text{Evrendeki birey sayısı}$$

$$n = \text{Örnekleme alınacak birey sayısı}$$

$$p = \text{İncelenecek olayın görülüş sıklığı}$$

$$q = \text{İncelenecek olayın görülmemiş sıklığı (1-p)}$$

$$t = \text{Belirli serbestlik derecesinde ve saptanan yanılma düzeyinde t tablosunda bulunan teorik değer.}$$

$$d = \text{Olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen sapma olarak simgelenmiştir. (0.05)}$$

t:1.96 dır. Burada p'nin seçimi önsel olarak hiçbir bilginin olmadığı durum için seçilmiştir. Çünkü p=0.5, p.q değerini maksimum yapan değerdir. p.q arttıkça formülde bulunan n değeri büyüyeceğinden, örneklem boyutunun en büyük çıkabilmesi için herhangi bir ön bilgi bulunmadığı durumlarda p=0.5 olarak kabul edilir. Gerekli değerler formülde yerine konulduğunda %90 güven aralığında toplanması gereken minimum örneklem sayısı 28 olarak hesaplanmıştır.

Hasta ve kontroller genotip ve allel sıklıklarının dağılımı Ki-kare analizi ile yapıldı. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi ve gen ekspresyonlarının

karşılaştırılması için Post Hoc Tukey testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan DS'li 30 çocuktan 17'si (%57) kız, 13'ü (%43) erkek hasta olup kız/erkek oranı 1.3 ve yaş ortalaması 45.71 ay idi. Kontrol grubunda 14'ü (%47) kız, 16'sı (%53) erkek çocuk vardı ve yaş ortalaması 42.37 ay olarak bulundu. DS'li olguların ve kontrol grubu hastaların yaş ve cinsiyet açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). DS'li hastaların anne yaşı değerlendirildiğinde; 22 (%73) anne 35 yaş üzeri iken, 8 (%27) hastanın anne yaşı 35 yaş altı idi. Olguların 21'inde (%70) KKH saptanırken, 7'sinde (%25) hipotiroidi tespit edildi. Tüm çalışma grubunda ($n=30$), DS ve obezite ile ilişkilendirilen antropometrik ölçümler ve biyokimyasal tetkikler, TG dışındakilerin laboratuvar sınırları içinde olduğunu gösterdi. VKİ persantillerine göre değerlendirildiğinde hasta grubunun %14.2'sinin obez, %7.14'ünün aşırı kilolu olduğu görüldü. VKİ-persantil değerlerine göre 2 kız ve 2 erkek hasta obez iken, 2 erkek hasta aşırı kilolu idi. Kızlar ve erkekler arasında obezite (%7) eşit oranda görülürken, erkekler arasında aşırı kilolu olma durumunun (%7) daha sık olduğu belirlendi. Hasta grubunda; KKH, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal değerler karşılaştırıldığında herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$). LEP -2548

G/A, ADİPOQ +45 T>G, ADİPOQ 276G/T ve LEPR Gly223Arg gen polimorfizmleri ile hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, Hg, TG, kolesterol, TSH, sT4 gibi biyokimyasal parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta grubu ile LEP -2548 G/A, ADİPOQ +45 T>G, ADİPOQ 276G/T ve LEPR Gly223Arg gen polimorfizmleri arasında hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında ADİPOQ +45 T>G genotipleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$).

LEP -2548 G/A, LEPR Gln223Arg, ADİPOQ +45T>G ve ADİPOQ 276G>T polimorfizm genotiplerinin ve allel sıklıklarının hasta ve kontrol grubundaki dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Leptin gen ekspresyon (mRNA Düzeyi) düzeyleri açısından dağılım aralığı erkek ve kızlarda benzerdi ($p > 0.05$). Leptin gen ekspresyon düzeyleri ile hastaların kilo, boy, VKİ-P, TG, kolesterol, TSH, ST4 gibi parametreleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi için yapılan Lineer-Korelasyon testinde veriler arasında bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Leptin geninde hangi polimorfizm olduğuna bakmaksızın bu genden hasta ve kontrol gruplarında Leptin gen ekspresyonu düzeyleri açısından Post Hoc Tukey testi ile karşılaştırıldığında hasta grubunda leptin mRNA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$). Hasta grubu ile leptin gen ekspresyonu arasında

Tablo 1. LEP -2548 G/A, LEPR Gln223Arg, ADİPOQ +45T>G ve ADİPOQ 276G>T polimorfizm genotiplerinin ve allel sıklıklarının hasta ve kontrol grubundaki dağılımları

	n (%)	n (%)	n (%)	p
LEP -2548 G/A				
Genotip	GG	GA	AA	
Hasta (n= 30)	9 (30)	5 (17)	16 (53)	0.212>0.05
Kontrol (n= 30)	10 (33)	10 (33)	10 (33)	
Alleller	G	A		
Hasta (n= 60)	23 (38)	37 (62)		0.198>0.05
Kontrol (n=60)	30 (50)	30 (50)		
LEPR Gln223Arg				
Genotipler	Gly/Gly	Gly/Arg	Arg/Arg	
Hasta (n= 30)	16 (54)	5 (16)	9 (30)	0.183>0.05
Kontrol (n= 30)	16 (53)	1 (4)	13 (43)	
Alleller	Gly	Arg		
Hasta (n= 60)	37 (62)	23 (38)		0.459>0.05
Kontrol (n=60)	33 (55)	27 (45)		
ADİPOQ +45 T>G				
Genotipler	TT	TG	GG	
Hasta (n= 30)	3 (1)	16 (53)	11 (36)	0.027<0.05
Kontrol (n= 30)	12 (40)	11 (37)	7 (23)	
Alleller	T	G		
Hasta (n= 60)	22 (37)	38 (63)		0.017<0.05
Kontrol (n=60)	35 (58)	25 (42)		
ADİPOQ 276 G/T				
Genotipler	GG	GT	TT	
Hasta (n= 30)	22 (74)	3 (10)	5 (16)	0.236>0.05
Kontrol (n= 30)	19 (63)	1 (4)	10 (33)	
Alleller	G	T		
Hasta (n= 60)	41 (75)	13 (25)		0.203>0.05
Kontrol (n=60)	39 (65)	21 (35)		

hipotiroidi, KKH ve anne yaşı ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Leptin mRNA ekspresyon düzeyleri ile hasta ve kontrol grubunun tamamında AdipoQ 276 G/T, LEPR Gly223Arg, AdipoQ +45 T>G ve LEP -2548 G/A gen polimorfizmleri arasında hasta ve kontrol grubunun tamamındaki ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubundaki Leptin ekspresyon düzeyi ortalamaları ile LEP -2548 G/A gen bölgesi polimorfizmi G/G, G/A, A/A genotipleri ve LEPR Gly223Arg gen bölgesi polimorfizmi Gly/Gly, Gly/Arg, Arg/Arg genotipleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalamalar açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Çalışma sonucunda ADIPOQ geninin sağlıklı insanlarda ekspresyonu bazal seviyede olduğu için herhangi bir ilişki gösterilmemiştir.

Tartışma

Down sendromu toplumda en sık görülen kromozomal anomalidir. Mortalite ve morbiditelerin önlenmesi, bu çocukların yaşam kalitesini artıracaktır. Yirmi birinci kromozom üzerindeki genlerin aşırı ekspresyonlarının sendromun oluşmasında katkılı olup olmadığı, fenotipik olarak görülmeyen ve iyi tolere edilebilen aşırı gen ekspresyonlarının var olup olmadığı, 21. Kromozom üzerindeki kaç tane genin sendromla ilişkili olduğu ve hangilerinin ekspresyonunda artış olduğu konusunda halen tartışmalar bulunmaktadır. Literatürdeki yeni bilgiler DS'li bireyler arasındaki fenotipik değişkenliğin gen ekspresyonu düzeyindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (14, 15). DS'li bireylerde obezite ve aşırı kiloluğun toplum geneline kıyasla daha sık olduğu ve lipid metabolizmasında anormalliklerin görülebildiği bilinmektedir (4, 5, 16). DS'li bireylerde obezite sıklığının araştırıldığı bir çalışma da %55.2'si normal kilolu, %23'ü fazla kilolu, %20.6'ü obez ve %1.2'yi zayıf olarak saptanmış; DS'li kız çocuklarında obezitenin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (6). Obezitenin DS'li çocuklarda sık görüldüğü yayınlarda belirtmekle birlikte, obezite prevalansının araştırıldığı geniş çalışmalar mevcut değildir. DS'li çocuklarda obezitenin muhtemel sebepleri hipotoni, fazla besin alımı, hipotiroidizm, dış problemleri nedeniyle daha sıvı ve şekerli besinlere eğilimin artması, immobilye yaşam tarzı, artmış leptin seviyeleri ve yağ oksidasyonundaki azalma ile ilişkilendirilmiş, net metabolizma açıklanamamıştır (3). O'Shea ve ark. (16) DS'li çocuklarda obezite prevalansını 4-16 yaş arası çocukların VKI'lerine bakarak DS'li erkeklerin %51,6'sının ve kızların %40'ının yüksek VKI'ye sahip olduğunu bulmuşlardır. El ve ark. (17) DS'li çocuklarda yaptığı bir çalışmada hastaların %27'si yüksek kilolu, %27'si ise normal kilolu ve %19'u düşük ağırlığa sahipti. Bu çalışmaya göre DS'li çocuklarda obezite riski 2 yaşından sonra artmaktadır. Artan leptin, azalan enerji tüketimi, eşlik eden hastalıklar, uygunsuz beslenme ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri obeziteye neden olan faktörlerdir. Bertapelli ve ark. (4) fiziksel aktivitenin enerji dengesi üzerinde etkisi olduğunu ve DS'li çocuklarda düşük fiziksel aktivite düzeyinin aşırı kilolu veya obez olma olasılığını artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada hastaların %14'ünün VKI'si 97 persantil değerinin üzerinde olduğu tespit edildi. DS'li obez çocuk oranının

literatürdeki oranlardan daha düşük olmasının nedeninin, hastalarımızın yaş aralığının 0-18 yaş olmasına rağmen daha büyük yaş ortalaması olsaydı obezite ihtimalinin artacağı düşünülmektedir.

Leptin, obezite geni tarafından sentezlenen, intrauterin, postnatal büyüme ve iştahı etkileyen bir hormondur. Etkisini hipotalamusta LEPR'yi aktive ederek gösterir. Kilo kaybı ile leptin seviyesi azalır, kilo alımı ile artar (18). Leptin reseptör gen lokusundaki genetik değişikliklerin insan obezitesi patofizyolojisinde, özellikle leptin direncinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde LEP (-2548 G/A) ve LEPR gen polimorfizmi ve obezite ile ilgili potansiyel bağlantılar açıklanmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir. Birçok çalışma, LEP ve LEPR genlerindeki bazı polimorfizmlerin potansiyel olarak obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8, 9, 19-23). Bunun tersine, çocuklar üzerinde yapılan diğer bazı çalışmalarda LEP -2548G/A ile obezite arasında bir ilişki bulunamamıştır (24). Bender ve ark. (25) yaptığı bir meta-analizde, 8 çalışmada LEPR gen polimorfizmi varlığı yüksek obezite riskiyle ilişkili olduğunu tespit edilirken, 18 çalışmada ise herhangi bir ilişki bulunmadığı raporlanmıştır. Bunun yanında çalışmamıza benzer olarak obezite ile LEP -2548 G/A ve LEPR Gln223Arg gen polimorfizmleri arasında herhangi bir ilişki saptamayan yayınlara mevcuttur (26, 27). Şahin ve ark. (28) yaptığı bir başka çalışmada LEP-2548 G/A polimorfizminin obezite ile ilgili bir birlikteliği olmadığını raporlanırken, Zuhail ve ark. (29) yaptığı başka bir çalışmada LEPR Gln223Arg polimorfizmi ile obezite arasında anlamlı bir ilişki kaydedilmemiştir. Yine birçok çalışmada LEPR Gln223Arg polimorfizmi ve diğer LEPR polimorfizmlerinin obezite ölçümleri ile bağlantısı gösterilememiştir (26, 30). Bu çalışmada DS'li çocuklarda LEP -2548 G/A, LEPR Gln223Arg gen polimorfizminin obezite ile bağlantısı araştırılmış ve aralarında bir ilişki saptanamamıştır. Yapılan çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların etnik farklılıklardan kaynaklanabileceğini, farklı sonuçlara yol açabilecek diğer genetik varyantlarla etkileşimin de dikkate alınması gerektiğini düşünülmektedir. Adiponektin, adipositler tarafından salgılanan en önemli adipokinlerden biridir. Yağ asidi oksidasyonunu düzenler ve insülin salgısını etkiler. Bu nedenle, ADIPOQ genindeki mutasyonlar obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir (12, 31). Adiponektin düzeyleri kişinin etnik yapısı ile de ilgilidir. Beyaz ırktan olan ve benzer VKI'ye sahip obez çocuklarla yapılan bir karşılaştırmada, ADIPOQ düzeyleri daha düşük bulunmuştur (32). Menezes ve ark. (22). ADIPOQ +45 T>G polimorfizmlerinin bu adipokinin serum seviyelerini değiştirdiği ve çalışmamıza benzer olarak obeziteye yakınlık oluşturduğu sonucuna varmıştır. Çin'de yapılan bir meta-analiz çalışmasında hem ADIPOQ 45T>G hem de ADIPOQ 276G>T polimorfizmleri obezite ve tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur (33). Yine Brezilya'da yapılan bir çalışmada LEP ve ADIPOQ genlerindeki polimorfizmlerin bu adipokinlerin serum seviyelerini değiştirdiği ve obeziteye yakınlık oluşturduğu sonucuna varılmıştır (22). Mısır'da obez DS'li çocuklarda yapılan bir çalışmada ise, çocuklarda obezitenin şiddeti ile ADIPOQ düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur

(34). Yine Mısır'da son dönemlerde obez erişkinler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ADIPOQ 45T>G polimorfizminin obezite ve insülin rezistansı ile olan güçlü ilişkisi gösterilmiş ve bu genin obeziteye yatkınlığı belirleyen aday gen olabileceği raporlanmıştır (35). Bienertova ve ark. (36) yaptıkları çalışmada, ADIPOQ +45G>T polimorfizminin karbonhidrat alımıyla ilişkili olduğunu, bireylerde karbonhidratlı yiyeceklere olan ilgiyi artırdığını ve böylece bu polimorfizmin obeziteye neden olduğu öne sürülmüştür. Buna karşın bazı çalışmalarda obez çocuklardan oluşan çalışma grubunda LEPRQ223R, ADIPOQ 276 G/T ve ADIPOQ 45T>G gen polimorfizminin genotip dağılımları arasında farklılık gözlenmemiştir (26). Bizim çalışmamızda ADIPOQ 45T>G gen polimorfizminin hasta grubunda GG homozigot ve GT heterozigot polimorfik allellerinin anlamlı bir şekilde arttığı saptandı. Bu bazı literatür çalışmalarıyla koreleydi (33, 35). Adiponektin geni 276G>T polimorfizmi ile DS'lu hastalar arasında ise birçok literatürle benzer şekilde anlamlı bir ilişki saptamadı (26, 37). İnsanda ve farede DS kritik bölgesindeki genler dışındaki trizomik genlerin ve HSA21 dışındaki öploid genlerin ekspresyonunun nasıl etkilendiğini araştıran pek çok gen ekspresyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar genel olarak çalışmamızla uyumlu olarak trizomik genlerde mRNA düzeyinde artmış ekspresyon varlığını desteklemiştir (14, 38). Patterson DS'lu bireyler ile öploid bireyler arasında gen ekspresyonu açısından belirgin farklılıklar gözlenen genlerin daha sıkı regüle edildiklerini ve DS fenotipine daha fazla katkı sağladıklarını öne sürmüştü; bunun yanı sıra, ekspresyonu değişkenlik gösteren genlerin ise DS'lu bireylerin kendi aralarındaki fenotipik farklılıklardan sorumlu olabileceğini belirtmiştir (13). Leptin ekspresyonu besin alımından sonra artar, açlık ve diabette azalır. Açlıkta insülin ve leptin düzeyleri düşer, ancak insülin verilmesi leptin üretimini reaktifte edebilir (39). Obezitede leptin mRNA ekspresyonu etkilerine göre yayınlanmış literatürde, yağ dokusundaki farklı mRNA seviyelerinin obezite parametreleriyle, özellikle de serum leptin seviyeleriyle korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (40). Cui ve ark. (41) yaptığı bir çalışmada

obez çocukların mRNA ekspresyonlarının gelecekte diyabet riskinin göstergesi olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, ADIPOQ +45 T>G genotipleri açısından anlamlı bir farklılık olması, leptin gen ekspresyonu düzeyleri açısından DS'lu çocuklarda leptin mRNA düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığının bulunması, DS ve obezite arasında ilişki olabileceğini göstermiştir.

Obezite gibi poligenik hastalıklarda, hormonal ve metabolik bozukluklar DS'lu çocuklarda önde gelen bir sorundur. DS'lu çocuklar toplumda hiç de azımsanmayacak bir popülasyona sahiptir. Sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürmeleri, hastalığa bağlı mortalite ve morbiditelerin azaltılması, hem DS'lu bireylerin hem de ailelerinin yaşam kalitesini artırmak için son derece önemlidir. Obezite sadece DS'lu çocukların değil toplumun önemli bir sorundur ve farklı genetik varyantlarla etkileşim içinde olabilir. Bu çalışmayı desteklemek için daha geniş bir çocuk hasta grubunda insülin rezistansları da göz önünde bulundurulmalı ve bu genlerin tüm DNA dizilemesi ve gen ekspresyon çalışmalarıyla ileri tetkikler eklenmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, DS başta olmak üzere çocukluk çağı obezitesinde etkili olabilecek genetik faktörlerin araştırılması önemlidir. Bu nedenle, DS'lu popülasyonda genetik varyasyonların saptanması ve bu fenotipik özelliklerin genetik mekanizmalarının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmanın sınırlılığı, araştırma tek bir merkezde gerçekleştirilmiştir. Bu durum, sonuçların başka coğrafi bölgelerdeki DS'lu çocuklar için geçerliliğini sınırlayabilir, diğer bir kısıtlılık ise kısıtlı sayıda hastayla gerçekleştirilmiş olmasıdır. Araştırmanın örnekleminde yer alan DS'lu çocuk ve kontrol grubu sayısı sınırlıdır. Daha geniş bir örneklemin kullanılması sonuçların daha genelleştirilebilir olmasını sağlayabilirdi.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

Kaynaklar

1. Dey SK. Introductory Chapter: Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities. *Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities*. 2022:3.
2. Bull MJ. Down syndrome. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 2344-2352.
3. Moreau M, Benhaddou S, Dard R, et al. Metabolic diseases and down syndrome: How are they linked together? *Biomedicines* 2021; 9: 221.
4. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovasitis S, et al. Overweight and obesity in children and adolescents with down syndrome prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Research in Developmental Disabilities* 2016; 57: 181-192.
5. Basil JS, Santoro SL, Martin LJ, et al. Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2016; 173: 143-148.
6. Pierce M, Ramsey K, Pinter J. Trends in obesity and overweight in oregon children with Down syndrome. *Global Pediatric Health* 2019; 6: 2333794X19835640.
7. Seth M, Biswas R, Ganguly S, et al. Leptin and obesity. *Physiology International* 2021; 107: 455-468.
8. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2012; 16: 726-733.
9. Nesrine Z, Haithem H, Imen B, et al. Leptin and Leptin receptor polymorphisms, plasma Leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *International Journal of Experimental Pathology* 2018; 99: 121-130.
10. Ravel A, Mircher C, Rebillat A-S, et al. Feeding problems and gastrointestinal diseases in down syndrome. *Archives de Pédiatrie* 2020; 27: 53-60.

11. Yamanaka E, Inayama T, Ohkawara K, et al. The association between obesity and sedentary behavior or daily physical activity among children with down's syndrome aged 7–12 years in Japan: A cross-sectional study. *Heliyon* 2020; 6(9):e04861
12. Howlader M, Sultana MI, Akter F, et al. Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review. *Heliyon* 2021;7(8): e07851
13. Patterson D. Molecular genetic analysis of down syndrome. *Human Genetics* 2009; 126: 195-214.
14. Salemi M, Ridolfo F, Salluzzo MG, et al. Humanin gene expression in fibroblast of down syndrome subjects. *International Journal of Medical Sciences* 2020; 17: 320.
15. Moyer AJ, Gardiner K, Reeves RH. All creatures great and small: new approaches for understanding down syndrome genetics. *Trends in Genetics* 2021; 37: 444-459.
16. O'Shea M, O'Shea C, Gibson L, et al. The prevalence of obesity in children and young people with Down syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 2018; 31: 1225-1229.
17. El Ç, Dođru Hüzmele E, Gökçek Ö. Investigation of the relationship between physical activity and body mass index in children with down syndrome. *J Pediatr Res* 2020;7(2):92-96
18. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12: 585887.
19. Fan SH, Say YH. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population. *Journal of Physiological Anthropology* 2014; 33: 1-10.
20. Madeira I, Bordallo MA, Rodrigues NC, et al. Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2016; 61: 7-13.
21. Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, Colmenarejo G, et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene as a predictor of weight gain in childhood obesity and the identification of possible factors involved. *Genes* 2020; 11: 560.
22. Menezes CA, Alves Junior ER, Costa GNdO, et al. Genetic polymorphisms and plasma concentrations of leptin (rs7799039) and adiponectin (rs17300539) are associated with obesity in children and adolescents. *Revista Paulista de Pediatria* 2022; 40: e2021030.
23. Eldosouky MK, Allah Ama, AbdElmoneim A, et al. Correlation between serum leptin and its gene expression to the anthropometric measures in overweight and obese children. *Cellular and Molecular Biology* 2018; 64: 84-90.
24. Cieslak J, Skorczyk A, Stachowiak M, et al. Polymorphisms in 5'-flanking regions of genes encoding adiponectin, leptin, and resistin are not associated with obesity of Polish children and adolescents. *Molecular Biology Reports* 2011; 38: 1793-1798.
25. Bender N, Allemann N, Marek D, et al. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One* 2011; 6(10): e26157.
26. Šupe Domic D, Unić Šabašov I, Stanišić L, et al. Analysis of leptin, adiponectin, and adiponectin gene polymorphism and leptin receptor in obese children and adolescents. *Hrvatski Časopis Zdravstvenih Znanosti* 2023; 1: 16-23.
27. Šupe-Domić D, Šabašov IU, Stanišić L, et al. Analysis of leptin, adiponectin, and adiponectin gene polymorphism and leptin receptor in obese children and adolescents. *Hrvatski Časopis Zdravstvenih Znanosti* 2023; 3: 16-23.
28. Şahin S, Rüstemođlu A, Tekcan A, et al. Investigating associations between obesity and LEP G2548A and LEPR 668A/G polymorphisms in a Turkish population. *Disease Markers* 2013; 35: 673-677.
29. Komsu-Ornek Z, Demirel F, Dursun A, et al. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 20-24.
30. Pyrzak B, Wisniewska A, Kucharska A, et al. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity, or metabolic disturbances in children. *European Journal of Medical Research* 2009; 14: 1-4.
31. Ma J, Möllsten A, Falhammar H, et al. Genetic association analysis of the adiponectin polymorphisms in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2007; 21: 28-33.
32. Martos-Moreno GÁ, Martínez-Villanueva J, González-Leal R, et al. Ethnicity strongly influences body fat distribution determining serum adipokine profile and metabolic derangement in childhood obesity. *Frontiers in Pediatrics* 2020; 8: 551103.
33. Dong Y, Huang G, Wang X, et al. Meta-analysis of the association between adiponectin SNP 45, SNP 276, and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2020; 15: e0241078.
34. Yahia S, El-Farahaty R, El-Gilany A-H, et al. Serum adiponectin, body adiposity and metabolic parameters in obese Egyptian children with down syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2021; 34: 1401-1410.
35. Elghazy AM, Elsaeid AM, Refaat M, et al. Biochemical studies of adiponectin gene polymorphism in patients with obesity in Egyptians. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2022; 128: 43-50.
36. Bienertova-Vasku J, Bienert P, Tomandl J, et al. Relation between adiponectin 45 T/G polymorphism and dietary composition in the Czech population. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 84: 329-331.
37. Hastuti P. Obesity and the role of genetic polymorphism: A review of genes as the risk of obesity. *J Med Sci* 2022; 54(2): 181-201
38. Hwang S, Cavaliere P, Li R, et al. Consequences of aneuploidy in human fibroblasts with trisomy 21. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021; 118: e2014723118.
39. Montserrat-de la Paz S, Pérez-Pérez A, Vilarıño-García T, et al. Nutritional modulation of leptin expression and leptin action in obesity and obesity-associated complications. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2021; 89: 108561.
40. Altınkılıç EM, Bayrakdar S, Seymen Karabulut G, et al. The role of circulating miRNAs in leptin resistance in obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2022; 35: 761-766.
41. Cui X, You L, Zhu L, et al. Change in circulating microRNA profile of obese children indicates a future risk of adult diabetes. *Metabolism* 2018; 78: 95-105.