

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
SERUM OSTEOKALSİN DÜZEYLERİNİN METABOLİK
PARAMETRELER VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İrem UŐURLU

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2010**

**T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
SERUM OSTEOKALSİN DÜZEYLERİNİN METABOLİK
PARAMETRELER VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İrem UĞURLU

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysen AKALIN**

**ESKİŞEHİR
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĐINA,

Dr. İrem UĞURLU'ya ait "Metabolik sendromlu hastalarda serum osteokalsin düzeylerinin metabolik parametreler ve inflamasyon ile ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Mehmet SOYDAN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Meltem AKAY İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tezimin her aşamasında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aysen AKALIN'a ve istatistik konusunda yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a yardımları ve destekleri için sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Ugurlu, İ. Metabolik sendromlu hastalarda serum osteokalsin düzeylerinin metabolik parametreler ve inflamasyon ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Kronik inflamaovar bir süreç olan metabolik sendromun (MS) etyopatogenezinde büyük oranda yağ dokusu rol almakla birlikte yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda iskeletin de kemik kaynaklı bir protein olan osteokalsin (OK) aracılığıyla bu sürece katkısının olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada MS komponentlerine sahip postmenopozal kadınlarda serum OK düzeylerinin nasıl değiştiği ve OK'nin metabolik ve inflamatuvar parametreler ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniklerinde MS saptanan 35 postmenapozal kadın alındı. Herhangi bir nedenle İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, MS'ü olmayan 16 postmenapozal kadından da kontrol grubu oluşturuldu. Vücut ağırlığı (VA), boy, bel ve kalça çevreleri ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Kemik mineral dansiteleri (KMD) ölçüldü. Tüm bireylerden alınan venöz kan örneklerinden sedimentasyon, fibrinojen, high sensitif C reaktif protein (hsCRP), glukoz, insülin, C-peptid, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C), albümin, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH) düzeyleri çalışıldı. *Homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) hesaplandı. MS olan grupta serum median OK düzeyleri (5.37 ng/ml), MS olmayan gruba göre (9.28 ng/ml) daha düşük idi ($p<0.01$). Hasta grubunda serum OK ile HOMA-IR ($r=-0.359$, $p<0.05$) ve insülin düzeyleriyle ($r=-0.386$, $p<0.05$) negatif korelasyon saptandı. Hasta grubunda serum OK düzeyleri ile inflamasyon markerleri arasında bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte hem kontrol hem de hasta+kontrol grubunda serum OK düzeyleriyle hsCRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.541$; $r=-0.282$, $p<0.05$). Sonuç olarak OK; glukoz metabolizması ve vücut yağ dokusu üzerinde etkili gibi görünmektedir. Ayrıca OK, inflamatuvar süreçlerde de rol alan bir protein olabilir. OK'nin bir inflamasyon belirleyicisi, MS'de tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağı farklı klinik modellerin oluşturulduğu çalışmalarla araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Osteokalsin, metabolik sendrom, inflamasyon

ABSTRACT

Ugurlu, İ. Association of serum osteocalcin levels with metabolic parameters and inflammation in patients with metabolic syndrome. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Diseases Speciality in Medicine Thesis, Eskişehir, 2010. In etiopathogenesis of metabolic syndrome (MS), which is a chronic inflammatory process, adipose tissue is of great importance, however in several recent studies it has been reported that skeleton also contributes to the process through osteocalcin (OC), which is a bone-based protein. In this study we investigated how serum OC levels changed in postmenopausal women who have MS components and association of OC with metabolic and inflammatory parameters. The study was conducted with 35 postmenopausal women reported to have MS in Internal Diseases outpatient departments of Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine. A control group comprised 16 postmenopausal women with no MS who applied to Internal Diseases outpatient departments for any reason. Body weight (BW), length, waist and hip was measured, body mass index (BMI) was calculated, and bone mineral density (BMD) was measured for each patient. Erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen, high sensitive C reactive protein (hsCRP), glucose, insulin, C-peptid, triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), albumin, creatinin, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), parathormone (PTH) levels were studied. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Serum median OC levels (5.37 ng/ml) were significantly lower in the group with MS than the group with no MS (9.28 ng/ml) ($p<0.01$). In the patient group a negative correlation was determined between serum OC and HOMA-IR ($r=-0.359$, $p<0.05$) and insulin levels ($r=-0.386$, $p<0.05$), but no relation was found between serum OC levels and inflammation markers. In addition, negative correlation was found between serum OC levels and hsCRP levels in both control group and patient + control group ($r=-0.541$; $r=-0.282$, $p<0.05$, respectively). In conclusion, it appears that OC is effective on glucose metabolism and body adipose tissue. Moreover, OC could be a protein that also plays role in inflammatory processes. Further studies in which various clinical models are formed are needed to find out whether OC is an indicator for inflammation and whether it might be used as diagnosis criteria.

Key Words: Osteocalcin, metabolic syndrome, inflammation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Metabolik Sendrom	4
2.1.1. Metabolik Sendromun Tarihçesi	4
2.1.2. Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Metabolik Sendromun Patogenezi	5
2.1.4. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri	10
2.2. İnflamasyon	14
2.3. İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı	14
2.3.1. Sitokinler	15
2.3.2. Akut Faz Reaktanları	15
2.4. Metabolik Sendrom ile İnflamasyonun İlişkisi	17
2.4.1. Metabolik Sendromda Ateroskleroz Gelişimini Tetikleyen Faktörler	18
2.4.2. Metabolik Sendromda Sitokinlerin Rolü	20
2.4.3. Koagülasyon Kaskadının Aktivasyonu ve Hiperkoagülabilité	22
2.5. Osteokalsin	25
2.5.1. Osteokalsinin Yapısı	26
2.5.2. Osteokalsinin Biyosentezi	26
2.5.3. Osteokalsinin Kan Dolaşımındaki Durumu	28

	Sayfa
2.5.4. Osteokalsin ve Kemiği İlgilendiren Hastalıklar	32
2.5.5. Osteokalsinin Metabolik Etkileri	35
2.5.6. Osteokalsin ile İnflamasyon İlişkisi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Grubu	42
3.2. Kontrol Grubu	42
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ALP	Alkalen fosfataz
ApoA1	Apolipoprotein A1
ATPIII	Adult Treatment Panel III
DM	Diabetes mellitus
eNOS	Endotelyal NO sentaz
ET1	Endotelin-1
HDL-C	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
hsCRP	High sensitif C reaktif protein
HT	Hipertansiyon
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	İnterlökin-6
KB	Kan basıncı
KMD	Kemik mineral dansitesi
LDL-C	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
MS	Metabolik sendrom
NCEP	National Cholesterol Education Programme
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OK	Osteokalsin
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PKOS	Polikistik over sendromu
PTH	Parathormon
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- α
VA	Vücut ağırlığı
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL-C	Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Metabolik sendromun patogenezinde rol oynayan faktörler	5
2.2. Obezitede insülin direnci gelişme mekanizması	8
2.3. Metabolik Sendrom ve Ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki	20
2.4. Metabolik Sendromda Hipofibrinolizis	24
2.5. Metabolik sendromda hiperagregabilite	25
2.6. Osteokalsinin helikal yapısı	26
2.7. Osteokalsinin biyosentezi	28
2.8. Osteokalsinin dolaşıma salınması	29
2.9. Osteokalsinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi	39
4.1. Hasta ve kontrol grubunda fibrinojen düzeyleri	49
4.2. Hasta ve kontrol grubunda sedimentasyon düzeyleri	49
4.3. Hasta ve kontrol grubunda hsCRP düzeyleri	49
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında serum OK median değerlerinin Karşılaştırılması	50
4.5. Serum OK düzeylerinin vakalara göre dağılımı	50
4.6. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile glukoz arasındaki ilişki	52
4.7. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile insülin arasındaki ilişki	53
4.8. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile HOMA-IR arasındaki ilişki	53
4.9. Hasta grubunda osteokalsin ile alkalin fosfataz arasındaki ilişki	54
4.10. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile hsCRP arasındaki ilişki	55
4.11. Hasta grubunda diabeti olan ve olmayan vakaların ortalama serum OK düzeylerinin karşılaştırılması	56
4.12. Hasta grubunda OAD kullanan ve kullanmayan vakaların ortalama serum OK düzeylerinin karşılaştırılması	57

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. WHO Tarafından Belirlenen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	11
2.2. ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	12
2.3. AACE Tarafından Belirlenen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	12
2.4. IDF Tarafından Belirlenen Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	13
2.5. TEMD, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)	14
2.6. Akut Faz Reaktanları	16
2.7. hsCRP'nin prediktif değeri	22
2.8. Osteokalsin düzeylerini etkileyen durumlar	35
4.1. Hasta grubundaki hastaların eşlik eden hastalıkları ve ilaç kullanım durumları	45
4.2. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik ve klinik verileri	46
4.3. Hasta ve kontrol grubunun glukoz, lipid düzeyleri ve böbrek Fonksiyonları	47
4.4. Hasta ve kontrol grubunun kemik biyomarkerleri ve KMD Verileri	48
4.5. Hasta ve kontrol grubunun inflamasyon markerleri	48
4.6. Hasta ve kontrol grubunun serum osteokalsin düzeyleri	49
4.7. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol gruplarında serum OK düzeylerinin antropometrik veriler ve kan basıncı değerleriyle İlişkisi	51
4.8. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol gruplarında serum OK düzeylerinin glukoz metabolizması, lipid profili ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi	52
4.9. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda serum OK düzeylerinin kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleriyle ilişkisi	54
4.10. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda serum OK düzeylerinin inflamasyon parametreleriyle ilişkisi	55

	Sayfa
4.11. Hasta grubunda alt gruplara göre serum OK düzeyleri	57
4.12. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda HOMA-IR değerlerinin diğer parametreler ile ilişkisi	58
4.13. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda fibrinojen düzeylerinin antropometrik veriler ve kan basıncı değerleriyle ilişkisi	59
4.14. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda fibrinojen düzeylerinin glukoz metabolizması, lipidler ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi	59
4.15. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda fibrinojen düzeylerinin kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleriyle ilişkisi	60
4.16. Hasta, kontrol ve hasta + kontrol gruplarında sedimentasyon düzeylerinin antropometrik veriler, KB değerleri ve inflamasyon parametreleriyle ilişkisi	61
4.17. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda sedimantasyon düzeylerinin glukoz metabolizması, lipidler ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi	61
4.18. Hasta, kontrol ve hasta + kontrol gruplarında hsCRP düzeylerinin antropometrik veriler, KB değerleri ve diğer inflamasyon parametreleriyle ilişkisi	62
4.19. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol gruplarında hsCRP düzeylerinin glukoz metabolizması, lipidler ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi	63

1.GİRİŞ

Metabolik sendrom, günümüzde obezitenin de artmasıyla gittikçe daha fazla önem kazanan ve üstünde en çok araştırmanın yapıldığı konulardan biridir. MS'nin hem kendisi hem de tek başlarına öğelerinin herbiri kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder (1).

Metabolik sendromun ana patofizyolojik özelliği artmış insülin direnci, proinflamatuvar, protrombotik durumdur (1). Tüm bu durumlar ateroskleroza zemin hazırlar. Aterosklerotik lezyonun gelişiminde vasküler endotelde birçok aterojenik uyarana karşı oluşan kronik inflamatuvar bir reaksiyon sorumlu tutulmuş ve aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu öne sürülmüştür (2).

Metabolik sendromdaki insülin direnci, proinflamatuvar ve protrombotik durum kaynağını özellikle intraabdominal ve visseral yağ dokunun sekretuar aktivitesinden alır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bir antihiperglisemik ilaç olan rosiglitazonun kemik formasyonu ve kemik mineral dansitesini (KMD) azalttığı gösterilmiş, buna göre kemik formasyonu ve insülin direnci düzenleyici faktörler arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (3). Böylece inflamatuvar bir süreç olan MS'nin komponentlerine sadece yağ dokusunun değil iskelet dokusunun da katkıda bulunabileceğine dikkatler çekilmeye başlanmıştır. Bunlar içinde en çok üzerinde durulanı ise OK'dir.

Osteokalsin, kemikte kollagen olmayan proteinin çoğunluğunu oluşturan osteoblast ve odontoblastların bir ürünüdür (4).

Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum OK düzeyleri artar. Ayrıca puberte, primer hiperparatroidi, hipertroidi, renal osteodistrofi, romatoid artrit, tedavi edilmemiş osteomalazi ve metastatik kemik hastalıklarında serum OK düzeyi artar. Hipoparatiroidi, hipotiroidi, Cushing sendromu, multiple myelom ve malign hiperkalsemi gibi glukokortikoidle tedavi edilen hastalıklarda ve östrojen kullanımında OK düzeyi düşer (5, 6, 7).

Yakın zamana kadar kemik metabolizmasındaki etkileri nedeniyle bir kemik belirteci olarak kullanılan OK'nin günümüzde hayvan çalışmaları ile etkilerinin sadece kemik metabolizması üzerine değil aynı zamanda glukoz metabolizması ve yağ kitlesi üzerinde de olduğu gösterilmiştir. Genetik, hücre bazlı ve biyokimyasal incelemeler OK'nin beta hücre proliferasyonu ile insülin ve adiponektin (bir insülin

duyarlılaştırıcı adipokin) ekspresyonunu stimüle ettiğini ortaya koymuştur. Lee ve ark. (8) çalışmalarında OK geni olmayan (OK-/-) fareler üretmişler ve bu mutant farelerin visseral yağlarının anormal miktarda olduğunu saptamışlardır. Bu, iskeletin enerji metabolizmasını regüle ettiğine dair ilk kanıttır. Bu araştırmacılar ayrıca OK'ı olmayan farelerin glukoz intoleran hale geldiğini, obez olduklarını ve beta hücre proliferasyonlarında azalma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca OK-/- farelere pürifiye OK verildiğinde glukoz intoleranslarının düzeldiği ve insülin sekresyonunun arttığı bildirilmiştir. Bu verilere göre Lee ve ark. iskeletin, metabolik hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine sebep olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Enerji metabolizmasında OK'nin bu potansiyel yeni rolünün daha iyi anlaşılması insanlarda obezite ve diyabetin önlenmesi ve tedavi edilmesinde yardımcı olabilir. Bununla birlikte insanlarda OK ve glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışmaların sayısı çok azdır.

Kanazawa ve ark (9) tip 2 diabetes mellituslu (DM) erkekler ve postmenapozal kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada erkek ve postmenapozal kadınlarda OK düzeyleri ile açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1c düzeylerinin negatif korele olduğunu, erkeklerde ise OK düzeylerinin aterosklerotik parametreler ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Başka bir çalışmada yaşlı bireylerde serum OK düzeyleri ile açlık plazma glukozu, açlık insülin, HOMA-IR, hsCRP, interlökin-6 (IL-6), VKİ ve yağ kitlesi arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır (10).

Başka bir çalışmada Im ve ark (11) diyabeti olan veya olmayan postmenapozal kadınlarda OK ve glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, serum OK düzeylerini tip 2 DM grubunda glukoz düzeyleri normal olan gruba göre önemli derecede daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca serum OK düzeyleri ile açlık glukozu, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır. Bu bulgulara göre OK'nin glisemik kontrole katıldığını öne sürmüşlerdir.

Bir çalışmada yüksek OK düzeylerine sahip farelerde yüksek yağlı diyet ile beslendikleri zaman kilo alımı olmadığını ve dolayısıyla OK'nin obeziteden koruyucu etkisinin olduğunu gösterilmiştir. Buna göre OK'nin obezitenin regülasyonunda önemli potansiyel rolü olduğu ileri sürülmektedir (12).

Osteokalsinin MS'nin bazı parametreleriyle ilişkili olduğuna dair yapılmış az sayıda klinik çalışma vardır. Biz bu çalışmamızda kronik inflamatuvar bir süreç olan MS'nin komponentlerine sahip postmenopozal kadınlarda serum OK düzeylerinin nasıl değiştiğini, metabolik parametrelerle ve inflamasyon parametreleriyle nasıl ilişkili olduğunu belirlemeyi hedefledik. Böylece amacımız, OK'nin MS'nin etyopatogenezinde katkıda bulunup bulunmadığını, tanısal değeri olup olamayacağını saptamak; tedavide kullanılıp kullanılmayacağına dair yapılabilecek başka çalışmalara ışık tutmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

2.1.1. Metabolik Sendromun Tarihçesi

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada başta gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden birisidir. Yakın bir tarihte aterosklerotik kalp hastalığı, obezite, insülin direnci, hipertansiyon (HT), dislipidemi ve tip 2 DM ile arasında yakın bağlantı olan bir durum dikkatleri çekmeye başlamıştır. Reaven, 1988 yılında insülin ile uyarılmış glukoz alımına direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-C) ve azalmış HDL-C düzeyleri ve HT'den oluşan, iskemik kalp hastalığı riskini yükselten bir sendrom serisini *Syndrome X* olarak isimlendirmiştir (13). Başlangıçta bu tablonun içinde obezite yer almamaktaydı. İlerleyen yıllarda bu tablonun tanımı genişlemiş ve değişik isimler verilmiştir. Tabloya abdominal obezite eklenerek *Syndrome X plus*, abdominal obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve HT birlikteliği nedeniyle 'öldürücü dördlü', daha sonra bunlara eritrositoz ve ürik asit yüksekliği eklenerek 'öldürücü altılı' gibi isimler verilmiştir. Günümüzde ise bu çeşitli faktörlerin birlikteliği 'insülin direnci sendromu', 'metabolik sendrom' veya plurimetabolik sendrom' olarak isimlendirilmektedir (14).

2.1.2. Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi

Dünyanın çeşitli bölgelerinde obezitenin giderek artan bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle MS sıklığı da giderek artmaktadır. 1988'den 1994'e kadar obeziteye bağlı rahatsızlıklar nedeniyle yapılan doktor ziyaretleri ABD'de %90 oranında artmıştır (15). ABD'de MS prevalansının artma nedeni bir taraftan genç erişkinlerde obezitenin; diğer taraftan da kas kitlesi azalıp yağ dokusu artan yaşlı populasyon sayısının artmasıdır (16).

Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon MS'li birey bulunmaktadır ve bu bireylerin %30'u 50 yaş, %40'ı 60 yaş üzerindedir (17).

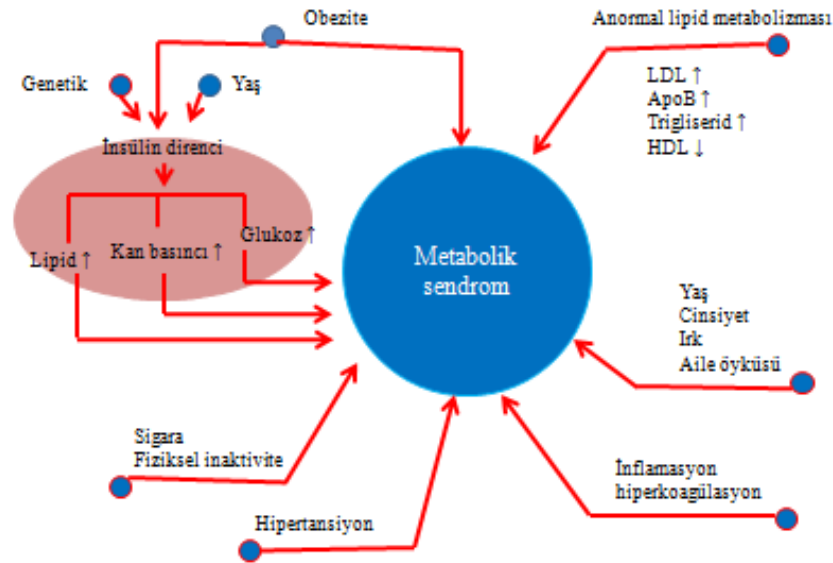
Metabolik sendrom prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda erkeklerde %7.9-%43.6, kadınlarda %7-%56.7 gibi çok değişik oranlarda bildirilmektedir (18, 19, 20). Türkiye'de yapılan sınırlı ve bölgesel

çalışmalarda MS prevalansı erkeklerde %23.7-%27, kadınlarda %38.6-%39.1 oranında saptanmıştır (21, 22).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) hipertansiyon çalışma grubu toplam 18 ilden 7148 kişi üzerinde yürüttükleri çalışmada MS sıklığını %34.9 olarak tespit etmiştir. MS sıklığının cinsiyete göre dağılımı erkeklerde %25.2, kadınlarda %40.1 saptanmıştır. MS sıklığı dekatlara göre değerlendirildiğinde 50-59 yaş grubunda %48.4 oranıyla en yüksek bulunmuştur (23).

2.1.3. Metabolik Sendromun Patogenezi

Metabolik sendromun etyopatogenezini açıklayabilecek birçok faktör öne sürülmüştür (14). MS’de birçok faktör kısmen direkt olarak, kısmen de insülin direncine yol açarak patogenezi de rol oynamaktadır. Şekil 2.1’de MS’nin patogenezi de rol oynayan faktörler gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Metabolik sendromun patogenezi de rol oynayan faktörler.

Genetik Faktörler

Metabolik sendromda ailesel geçiş varlığı Framingham kalp çalışması ile kanıtlanmıştır. Son zamanlarda MS’li bireylerde bazı genetik defektler saptanmıştır.

Bunlar visseral yağda lipolizi düzenleyen β_3 adrenerjik reseptörde ve kromozom 7q'nun iki geninde (biri insülin düzeylerini ve HT'u; diğeri leptini kontrol eden) mutasyonlardır (24, 25). Asyalılarda CD36 (yağ asid taşıyıcısı) yetmezliğinin insülin direncine ve HT'a yakınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Fakat MS'nin son yıllardaki artışından genetik faktörlerden çok çevresel faktörler sorumludur (26).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. MS'de esas defektin kasta insülin aracılı glukoz tüketimine karşı direnç olduğu düşünülmektedir. İnsüline direnç; kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda olur. Direnç gelişimi pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyinde ortaya çıkabilir.

Pankreas β hücrelerinden defektif insülin salınımı, glukozun ve insülinin hedef doku ve organlarda kan akımının yeterli ve uygun olmaması, insülinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması pre-reseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır (27).

İnsülinin etki mekanizmasında insülin reseptörüne bağlı olan tirozin kinaz aktivitesi insülin etkisi için esastır. Reseptör düzeyinde insülin direncinde insülin reseptör sayısında azalma, otoregülasyon ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, insülin reseptör antikorları rol oynar.

Post-reseptör düzeyde insülin direnci, glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporter proteinlerinden GLUT-4'ün aktivasyonundaki ve glukozun hücre içi metabolizmasında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanır (28).

İnsülin direncine yaşlanma, obezite ve fiziksel inaktivite zemin hazırlar. İnsülin direnci; açlık insülin düzeyi, bozulmuş öglisemik hiperinsülinemik test, HOMA-IR gibi parametreler ile değerlendirilmektedir. HOMA-IR, hem noninvaziv hem de pratik bir test olduğundan insülin direncinin değerlendirilmesinde daha çok tercih edilmektedir (29).

Obezite

Abdominal obezite olarak adlandırılan visseral yağ fazlalığı kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olmaktadır. Obezlerde yağ kitlesi arttıkça, yağ hücrelerinden serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), IL6, leptin,

rezistin, adiponektin, visfatin gibi insülin direncini etkileyen maddelerin salınımı artmaktadır.

Yağ kitlesi arttıkça bazal lipoliz hızı artar. Yüksek serbest yağ asidi miktarları karaciğer ve kastaki insülin duyarlılığını olumsuz etkiler. Kasta serbest yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan Asetil CoA, pirüvat dehidrogenazı inhibe eder ve glukoz utilizasyonunun azalmasına neden olur. Hiperinsülinemi ve postprandial hiperglisemi kompansatuvar mekanizmalar sonucu gelişir, glukoz uptake ve glukoz depolanmasındaki defektleri önler. Ancak zamanla kronik hiperglisemi sonucu pankreas dekompanzasyonu gelişir. Daha sonra hepatik glukoz üretimi artar. Obeziteden diyabete gidişte en önemli faktör lipid oksidasyonundaki artıştır (30).

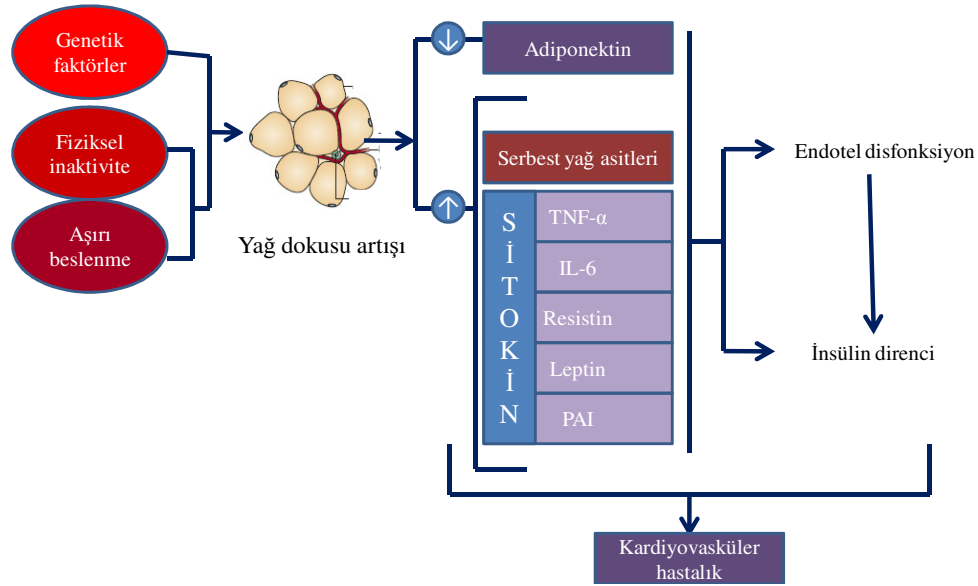
Obezlerde leptin salınımının artışı insülin direncini arttırır. Leptin seviyelerinin obeziteden bağımsız olarak da insülin direnciyle korelasyon gösterdiği, invitro olarak hepatositlerde insülin etkisini inhibe ettiği ve glukoneogenezi arttırdığı gösterilmiştir (31).

Yağ hücrelerinden salgılanan adiponektinin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi vardır, düzeyleri obezitede azalır ve adiponektinin insülin etkisinde anahtar öğelerden olan protein kinaz B aktivitesinde artış sağladığı gösterilmiştir (32).

Rezistinin insülin direncindeki net etkisi bilinmemekle beraber inflamasyon yoluyla insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (33).

Visfatin yağ dokusundan salgılanan proteinler içerisinde en yeni izole edilenidir. Gerek insan ve gerekse farelerde visseral yağ dokusunda oldukça fazla miktarda bulunur ve obezite gelişmesi sırasında plazmada ekspresyon seviyesi de artar. Visseral yağ miktarı artarsa visfatin de artar. İlginç olarak visfatin insülin reseptörlerine bağlanır ve insülinmimetik etki gösterir (34).

Şekil 2.2'de obezitede insülin direnci gelişme mekanizmaları gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Obezitede insülin direnci gelişme mekanizması.

Hipertansiyon

Hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %50'sinde insülin direnci vardır. Bu durumun nedenleri;

-Hipertansiyonlu kişilerde kasta insülin direncine bağlı olarak kompensatuvar hiperinsülinemi oluşur. Kompansatuvar hiperinsülinemi ve insülin direncine sekonder olarak gelişen santral sinir sistemi aktivitesindeki artış kalp hızını artırarak HT gelişimine zemin hazırlar (35).

-Yüksek kan basınçlı (KB) hastaların birinci derece akrabaları ailede HT öyküsü olmayan normotansif kişilere göre daha hiperinsülinemik ve insülin dirençlidir.

-Akut insülin infüzyonu hem normal kişilerde hem de yüksek KB'lı hastalarda renal sodyum tutulumu artırır. Bu nedenle insülin direnci olan kişilerde tuza duyarlılık mevcuttur (35).

-Prospektif çalışmalarda hiperinsülineminin HT gelişiminin öncüsü olduğu saptanmıştır (36).

Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalarda lipid metabolizmasındaki en önemli değişiklik hipertrigliseridemiidir. Bu kişilerde plazma TG artışı olmadan diğer anormallikler nadir görülür. Yağ dokusu düzeyinde insülinin antilipolitik etkisine direnç sonucu karaciğere serbest yağ akışı artar (14, 37). Hiperinsülinemi, karaciğerde serbest yağ asitlerinin TG'e dönüşümünü artırarak hipertrigliseridemiye neden olur. Hipertrigliseridemiye sıklıkla düşük HDL-C konsantrasyonları eşlik eder. Ayrıca HDL-C'nin major apoproteini olan apolipoprotein A1 (apoA1)'in fraksiyonel katabolik hızı arttıkça HDL-C konsantrasyonu düşer. ApoA1'in fraksiyonel katabolik hızının insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi durumlarında arttığı saptanmıştır (37, 38).

Vasküler Anormallikler

Hem hiperkoagülabilitate hem de bozulmuş fibrinoliz ile insülin direnci ve hiperinsülinemi birlikteliği bulunmaktadır (39).

İnflamasyon

İnflamasyon ve hiperkoagülabilitate ateroskleroza neden olmakta ve MS'nin önemli bir nedeni gibi gözükmektedir. MS'de CRP artışının olması, inflamasyonun patogeneizde rol aldığına dair en ikna edici bulgudur. İnsülin direnci veya MS'deki kardiyovasküler hastalık riski artması, kısmen hiperkoagülabilitate, bozulmuş fibrinoliz ve inflamasyon sonucu artmış akut trombozis yüzündendir (40).

Hiperandrojenizm

Polikistik over sendromunda (PKOS) insülin direnci, obezite, HT, dislipidemi ve DM normal popülasyondan daha sık görülmektedir. Son yıllarda PKOS'un 2 temel kriteri olan hiperandrojenizm ve oligoanovülasyon patogenezinde de insülin direnci ve hiperinsülineminin rol oynadığı anlaşılmaya başlanmıştır. Artan insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörüne bağlanır ve luteinizan hormon üretimini uyararak androjenlerin yapımını artırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globülin üretimini azaltarak serbest testosteron düzeylerini arttırmaktadır (41).

Ürik Asit Metabolizması

Artmış plazma ürik asit konsantrasyonu ve koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Glukoz intoleransı, dislipidemi ve HT olan kişilerde hiperürisemi sıktır. Sağlıklı gönüllülerde serum ürik asit konsantrasyonları ile hem insülin direnci hem de oral glukoz yüklemesinde insülin cevabı arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (42).

Vitamin D Eksikliği

Glukoz konsantrasyonu ve insülin direnci ile serum vitamin D düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır. Vitamin D eksikliği MS için bir risk faktörü olabilir. Vitamin D ile PTH, kalsiyum ve fosfatın yakın ilişkisinin ve bu faktörlerin her birinin insülin direnci ve glukoz dengesi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (43).

2.1.4. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri

National Heart, Lung and Blood Institute güncel MS tanımı ile ilgili raporunda *World Health Organization (WHO)*, *Adult Treatment Panel (ATP) III* ve *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* tanımlarının özetini yapmıştır (44, 45).

WHO Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için 1998 yılında WHO tarafından belirlenmiş olan tanı kriterleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

WHO tanı kriterleri içinde diğer tanı kriterlerinden farklı olarak insülin direnci bulunmaktadır. Tip 2 DM’li olmayan hastalarda insülin direncini göstermek için genellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya hiperinsülinemik/öglisemik klemp testi gerekir. WHO ayrıca HDL-C ve KB sınırları kullanmakta ve artmış VA, abdominal obezite ve proteinüriyi kriter olarak kabul etmektedir.

Tablo 2.1. WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı:	Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:
Tip 2 DM	Antihipertansif tedavi veya sistolik KB ≥ 140 mmHg, diyastolik KB ≥ 90 mmHg
Bozulmuş açlık glukozu	Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	HDL-C düzeyi erkeklerde < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl
Glukoz uptake'inin incelenen popülasyonun en düşük yüzdesinin altında olması	VKİ > 30 kg/m ² veya bel/kalça oranı erkeklerde > 0.9 , kadında > 0.85
	İdrarda albümin atılımı ≥ 20 µg/dk veya albümin/kreatinin ≥ 30

ATP III Tanı Kriterleri

National Cholesterol Education Programme (NCEP) 2001 yılında MS tanımını yapmış ve MS'nin kardiyovasküler açıdan önemini vurgulamaya başlamıştır. Framingham'ın ATP III kriterlerini baz alarak yaptığı çalışmada Tip 2 DM'li erkek vakaların %20'den fazlasının 10 yıllık sürede mutlak koroner arter hastalığı riski %20'yi geçerken, MS'li erkeklerin çoğunluğu ise orta riskli idi. MS'li kadınların çoğunluğu ise daha da düşük risk altında kabul edilmektedir, ancak yaş ilerledikçe DM ve koroner riskleri artmaktadır (46).

Tablo 2.2'deki 5 tanı kriterinden 3'ünün saptanması ile MS tanısı konabilmektedir. Abdominal obezitenin bu tabloya alınması sendromun patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle genetik yatkınlığı olan gruplarda bel çevresindeki küçük bir artış bile birçok risk faktörünü tabloya dahil eden bir tetik görevi görebilmektedir. ATP III'e göre MS tanımını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu görmek yeterlidir, insülin direncinin gösterilmesi gerekli değildir (47).

Tablo 2.2. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri.

Risk faktörü		Değerler
Abdominal obezite	Erkek	>102 cm
	Kadın	>88 cm
Trigliserid düzeyi		≥150 mg/dl (≥1.69 mmol/L)
Düşük HDL-C düzeyleri	Erkek	< 40 mg/dl (< 1.04 mmol/L)
	Kadın	< 50 mg/dl (< 1.29 mmol/L)
Artmış kan basıncı		Sistolik >130 mmHg veya Diyastolik >85 mmHg
Artmış açlık kan şekeri		>110 mg/dl (6.1 mmol/L)

AACE Tam Kriterleri

Daha çok ATP III ve WHO kriterlerinin kombinasyonu şeklinde olan bu değerlendirme 2003 yılında yapılmış olup MS tanısı için gerekli kriterlerin sayısını vermeyip klinisyenin yorumuna bırakmaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. AACE tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

Risk faktörü	Değerler	
Fazla kilo/obezite	VKİ ≥25 kg/m ²	
Artmış serum trigliseridi	≥150 mg/dl	
Düşük serum HDL-C	Erkek	< 40 mg/dl
	Kadın	< 50 mg/dl
Yüksek kan basıncı	≥130/85 mmHg	
Diğer risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ailede Tip 2 DM ✓ Kardiyovasküler hastalık öyküsü ✓ Polikistik over sendromu ✓ Sedanter hayat tarzı ✓ İleri yaş ✓ Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık için yüksek riskli etnik gruba dahil olmak 	

IDF Tanı Kriterleri

International Diabetes Federation (IDF) tarafından 2005 yılında Birinci Metabolik Sendrom kongresinde MS tanı kriterleri sunulmuştur. Bu tanı kriterlerine göre abdominal obezite ile birlikte Tablo 2.4'te belirtilen diğer kriterlerden en az 2'sinin olması ile MS tanısı konabilmektedir (48).

Tablo 2.4. IDF tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

Risk faktörü	Değerler
Abdominal obezite (artmış bel çevresi) Erkek Kadın	≥94 cm ≥80 cm
Artmış serum TG veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak	≥150 mg/dl
Düşük serum HDL-C Erkek Kadın	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Yüksek kan basıncı veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak	≥130/85 mmHg
Bozulmuş glukoz toleransı veya diabet	AKŞ≥100 mg/dl*

*AKŞ ≥100 mg/dl olması durumunda OGTT hararetle önerilir. Fakat sendromun tanısı için gerekli değildir.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; MS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır (49). Bu gerekçeyle; insülin direncini de içeren 1999-WHO MS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. TEMD, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005).

Aşağıdakilerden en az biri:	Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi:
Tip 2 DM	Antihipertansif tedavi veya sistolik KB >130 mmHg, diyastolik KB >85 mmHg
Bozulmuş glukoz toleransı	Trigliserid düzeyi \geq 150 mg/dl
İnsülin direnci	HDL-C düzeyi erkeklerde <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl
	*VKİ>30 kg/m ² veya *Bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadında >80 cm

*Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

2.2. İnflamasyon

İnflamasyon, hücreler ve vasküler dokuların hasara karşı yanıtını içeren kompleks bir reaksiyondur. Herhangi bir uyarın, plazmada bulunan ve hücrelerden serbestleşen bazı kimyasal mediyatörleri tetikleyerek inflamasyonu başlatır (50).

Lökositler, enfeksiyon veya inflamasyon alanına toplandıktan sonra diğer hücrelerin aktivasyonunu ve inflamasyon alanında birikmesini kontrol eden mediyatörler salgılamaya başlarlar. Bu inflamatuvar mediyatörler ekzojen ve endojen mediyatörler olarak ikiye ayrılır. Ekzojen mediyatörler bakteri ürünleri ve toksinler olup bunlar endojen mediyatörlerin salınımını tetikler. Bazı endojen mediyatörler normalde plazmada inaktif halde bulunur (kompleman, koagülasyon, kinin sistemi gibi). Bir kısmı ise ya hücreden önce sentezlenip granüller içinde depolanır (histamin, serotonin ve lizozomal enzimler) ya da gerektiğinde membran fosfolipidlerinden sentezlenir (sitokinler, prostoglandinler, lökotrienler, trombosit aktive faktör, nitrik oksit gibi) (51).

2.3. İnflamasyonda Akut Faz Yanıtı

Enfeksiyon, travma, inflamatuvar hastalıklar ve benzeri durumlarda inflamasyon alanında veya uzağında nöroendokrin, hematopoetik, metabolik olarak gelişen bir dizi değişikliğe akut faz yanıtı denir. Bu yanıt, organizmayı koruyucu ve

inflamasyonu kolaylaştırıcı bir süreçtir. Bu olayların gelişiminde bazı sitokinler rol oynamaktadır (51).

2.3.1. Sitokinler

Sitokinler; immün cevabın programlanması ve yönetilmesinde merkezi rol oynarlar. Bu maddeler immün sistem hücreleri arasında veya immün sistem ile diğer organlar arasındaki iletişim ağında haberci görevi görürler. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak ikiye ayrılırlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- α , IFN- β) inflamatuvar reaksiyonları artırırlar. Antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ise inflamatuvar reaksiyonları baskırlar (52).

Sitokinler başlıca aktive makrofajlardan ve T lenfositlerden üretilir. Yakın zamanda sitokinlerin ayrıca yağ hücrelerinden de salgılandığı bildirilmiştir (53).

Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Yağ hücresinden leptin, resistin, TNF- α , adiponektin, adiposin, IL-6, PAI-1, transforme edici büyüme faktörü- α , anjiotensinojen, açılasyon stimüle edici protein, IGF-I, prostoglandin-I₂, prostoglandin-F₂ α gibi çok sayıda mediatör salgılandığı saptanmıştır (54, 55, 56).

2.3.2. Akut Faz Reaktanları

Akut faz proteinleri, herhangi bir inflamatuvar süreçte en az %25 kadar plazma miktarları artan (pozitif akut faz reaktanı) veya azalan (negatif akut faz reaktanı) proteinlerdir. Karaciğerden sentezlenen bu proteinlerin normal koşullarda plazma konsantrasyonları sabittir. İnflamasyon durumunda bu proteinlerin pek çoğu normalin birkaç katı kadar artarken CRP ve serum amiloid A gibi major akut faz reaktanları normal düzeylerinin 1000 katı kadar artabilir. Akut faz reaktanlarının bir kısmı monosit, endotel hücreleri, fibroblast ve yağ hücrelerinden üretilir (57, 58). Akut faz reaktanlarının listesi Tablo 2.6.'da gösterilmiştir.

Organik hastalık varlığının, hastalığın aktivitesinin ve yaygınlığının belirlenmesi ve hastalığın progresyonunun takibinde akut faz yanıtının değerlendirilmesi gereklidir. Akut faz yanıtının laboratuvar değerlendirilmesinde; eritrosit sedimentasyon hızı, plazma viskozitesi ve akut faz proteinlerinin düzeyi ölçülür. Sedimentasyon, eritrositlerin saatteki çökme hızıdır. Eritrosit hacmi, sayısı, membran özellikleri, yaş, cinsiyet gibi pek çok faktörden etkilenir.

Tablo 2.6. Akut Faz Reaktanları.

Pozitif akut faz reaktanları	
<i>Major akut faz reaktanları</i>	Serum amiloid A, CRP, serum amiloid B komponentleri
<i>Kompleman proteinleri</i>	C2, C3, C4, C5, C9, B, C1 inhibitör, C4 bağlayıcı protein
<i>Koagülasyon proteinleri</i>	Fibrinojen, von Willebrand faktör
<i>Proteinaz inhibitörleri</i>	α 1 antitripsin, α 1 antikimotripsin, α 2 antiplazmin, heparin kofaktör II, PAI-1
<i>Metal bağlayıcı proteinler</i>	Haptoglobülin, hemopeksin, seruloplazmin, manganez süperoksid dismutaz
<i>Diğer proteinler</i>	α 1 asit glikoprotein, hem oksijenaz, mannoz bağlayıcı protein, lökosit protein I, lipoprotein a, lipopolisakkarid bağlayıcı protein
Negatif akut faz reaktanları	
	Albümin, prealbümin, transferin, APO AI, APO AII, inter α tripsin inhibitör, histidinden zengin glikoprotein

Major akut faz reaktanlarından biri olan CRP hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerini ve yabancı patojenleri tanır. Bakteri, parazit ve immün kompleksler için bir opsonin görevi görebilir, klasik kompleman yolunu aktive edebilir, fagositik hücrelere bağlanabilir. İnflamasyon sisteminin hem humoral, hem de hücrel efektörleriyle etkileşerek hedef hücrelerin eliminasyonunu başlatabilir. Toplum incelemeleri sağlıklı insanda serum CRP konsantrasyonunun 0.2 mg/L veya daha az olduğunu göstermiştir. 1.0 mg/L'den daha düşük değerler klinik olarak anlamsız kabul edilirken, bunun üzerindeki değerler klinik olarak önemli bir inflamasyonun göstergesidir. Plazma CRP düzeyi, inflamasyonda hastalığın ciddiyetine göre yaklaşık 1 mg/dl'den 1000 kata kadar artış gösterebilir ve 7-12 gün içinde bazal düzeylere inebilir (57). CRP üretiminin artması, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda çok duyarlı bir cevaptır (59). Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini

saptayabilmek için yüksek duyarlı yöntemler geliştirilmiştir (hs-CRP gibi). hsCRP ölçümlerinde alt sınır 0.15 mg/L'dir. hsCRP düzeyinin 15 mg/L'nin üzerinde olması akut inflamatuvar bir durumu gösterebilir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek için hs-CRP ölçümü enfeksiyondan sonra veya 2-3 hafta içinde tekrar edilmelidir (60).

Diğer akut faz reaktanlarından fibrinojen yara iyileşmesinin başlamasında esansiyel rol oynar. Ayrıca enfeksiyon alanında lokal vasküler tromboza yol açarak enfeksiyon alanına bir duvar oluşturarak patojenlerin invazyonunu sınırlandırır. Fibrinojen düzeyleri akut ya da kronik nonspesifik uyarılara karşı nonspesifik olarak yükselir. Yüksek fibrinojen düzeyleri yaş, kalıtım, sigara, oral kontraseptif kullanımı, menapoz, obezite, DM, stres ve enfeksiyon gibi faktörlerin etkisiyle oluşabilir. Fibrinojen yüksekliği aterom gelişimine katkıda bulunarak trombojenik potansiyeli artırır (61).

Akut faz reaktanları, inflamatuvar mediyatörlerin kontrolü altında sentezlenir. Akut faz reaktanlarının sentezini kontrol eden inflamatuvar mediyatörler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11, IFN- γ , leukemia inhibitör faktör, onkostatın, silyer nörotrofik faktör, TGF- β ve glukokortikoidlerdir. Karaciğerde IL-1 ve TNF- α aracılı akut faz reaktanlarının indüksiyonu sonucunda adrenal bezden glukokortikoidler sentezlenir. Akut faz reaktanları ve glukokortikoidler arasında negatif feedback mekanizmalar sözkonusudur. Ayrıca insülinin akut faz reaktanlarının üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (62).

2.4. Metabolik Sendrom ile İnflamasyonun İlişkisi

Metabolik sendrom kronik inflamatuvar bir süreçtir. Abdominal obezitede yağ dokusu kökenli metabolik ürünler, hormonlar ve sitokinler aracılığıyla protrombotik ve inflamatuvar yanıtlar tetiklenmektedir. Sonuçta insülin direnci ve endotel disfonksiyonuyla kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış meydana gelir. İnsülin direnci durumunda endotel disfonksiyonu geliştiği ve bu durumun ateroskleroz gelişiminin erken evresi olduğu bilinmektedir (63).

2.4.1. Metabolik Sendromda Ateroskleroz Gelişimini Tetikleyen Faktörler

Hiperinsülinemi: İnsüline dirençli olan bireyler insülinin metabolik ve kısmen vasküler etkilerine direnç göstermektedir. Hücresel düzeyde, insülin ile uyarılmış glukoz alımı fosfatidilinositol-3 kinaz (PI-3k)/protein kinaz B (Akt) yolu üzerinden gerçekleşmektedir. İnsülin, hücre membran reseptörlerine bağlandıktan sonra iskelet kasında GLUT-4 translokasyonunu, vasküler endotelde endotelial NO sentaz (e-NOS) aktivitesini artırmaktadır. İnsülin direnci durumlarında, insülinin PI-3k aracılığı ile gerçekleşen vazodilatör ve antiaterojenik fonksiyonların bozulmuş ve buna karşılık mitojen aktif protein kinaz aracılığı ile gerçekleşen proaterojenik etkilerin kontrolsüz kalmış olabileceği ileri sürülmektedir (64). Quebec kardiyovasküler çalışmasında hiperinsülineminin diyabetik olmayan bireylerde kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (65). Buna karşılık bir çalışmada agresif insülin tedavisinin makrovasküler hastalık insidansı üzerinde nötral etki gösterirken mikrovasküler hastalık insidansını azalttığı gösterilmiştir (66).

Endotelin: Endotelin-1 (ET-1) endotel hücreleri tarafından salgılanan potent vazokonstriktör peptittir. İnsülin direncinde ve aterosklerozda dolaşımda ET-1 düzeyleri artmıştır. ET-1, yağ hücresi kültürlerinde glukoz alımını inhibe etmektedir; ekzojen ET-1 verilmesi sıçanlarda ve insanlarda insülin direncini tetiklemektedir. Hiperinsülinemi endotel hücrelerinde ET-1 üretimini uyarıp insülin direncini (PI-3k yolunu inhibe ederek) artırır ve endotel disfonksiyonunu tetikler (67).

Leptin: Leptin yağ dokusu tarafından salgılanan; iştahı, VA'yı ve yakıt dengesini karmaşık nöroendokrin mekanizmalarla hipotalamus üzerinden düzenleyen bir peptiddir. Leptin geninin yokluğu farelerde obezite ve insülin direncine sebep olmaktadır, bunun ise son zamanlarda endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68). Leptin damarlar üzerinde sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, anjiogenezisin uyarılması ve endotel hücrelerinde peroksid ile süperoksid üretiminin tetiklenmesi gibi çeşitli etkiler göstermektedir. Ancak bazı çalışmalarda leptinin sürekli endotel-bağımlı, Na⁺ aracılı mekanizmalarla

vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (68). Bu etkilerin birbirleri ile olan etkileşimi ve aterosklerozun patogenezindeki rolü henüz çok açık değildir.

Serbest Yağ Asitleri: Artmış plazma serbest yağ asitleri obezite ve tip 2 DM dahil insülin dirençli durumlarla ilişkilidir ve insülin direncinin patogenezinde rol almaktadır. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde geçici artışların endotel bağımlı yanıtlarda bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (69).

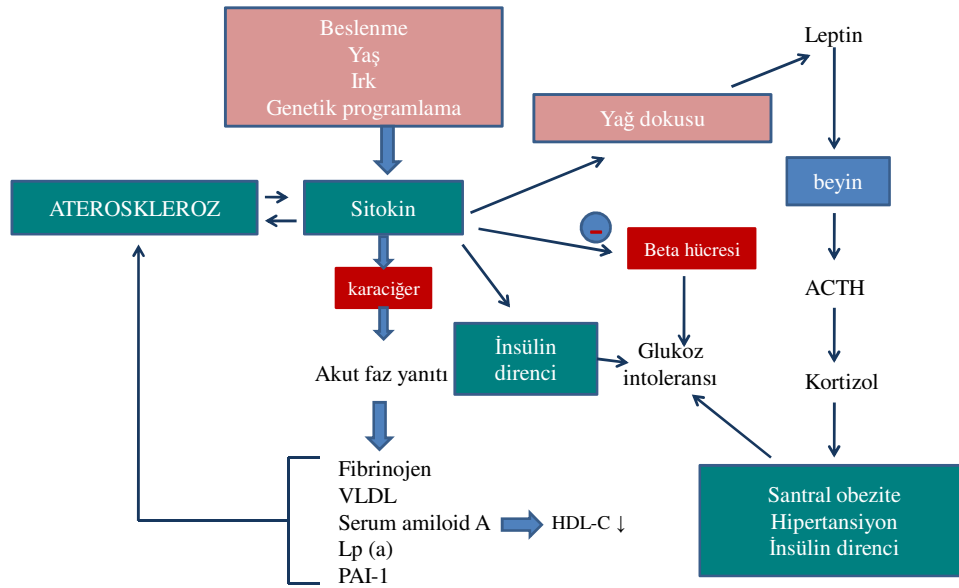
Oksidatif stres: Çeşitli hayvan modellerinde ve insanlarda oksidatif stresin insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuş ve insülin direnci patogenezinde katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Tip 2 DM'liler üzerinde yapılan çalışmalarda oksidatif stres ile insülin duyarlılığı arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (70). Vasküler NADPH oksidaz aracılığı ile süperoksit üretimi endotel disfonksiyonu olan insülin dirençli ve hiperinsülinemik sıçanlarda en az iki kat artış göstermektedir (71). İnsanlarda NADPH oksidaz aracılığı ile olan süperoksit üretimini klinik risk faktörlerinin varlığı ve azalmış endotel bağımlı vazodilatasyonla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (72). Süperoksitin ateroskleroz ile ilişkili diğer etkileri trombosit agregasyonunu düzenlemesi, düz kas hücre proliferasyonudur.

Renin Anjiotensin Sistemi: Hem insülin direnci hem de ateroskleroz Renin Anjiotensin Sistemi (RAS)'ın aktivasyonu ile ilişkilidir. Endotelde anjiotensin dönüştürücü enzim anjiotensin-1'i anjiotensin-2 oluşturmak üzere parçalamakta ve NO üreten bradikinin yıkımını katalize etmektedir. Anjiotensin-2 vasküler ve iskelet kas dokusunda insülin etkilerini baskılamaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde artmış miyozin hafif zincir aktivasyonuna yol açmaktadır. İskelet kası hücre membranına insülinle uyarılmış GLUT-4 transportunu antagonize edip hücre sel glukoz alımını azaltmaktadır (73).

Aterojenik Dislipidemi: MS'deki dislipidemi hipertrigliseridemi, azalmış HDL-C ve artmış küçük yoğun LDL-C ile karakterizedir. Düşük HDL-C düzeyi azalmış antioksidan ve antiaterojenik aktivite ile birliktedir. LDL boyutu karbohidrat intoleransı ile azalmaktadır. İnsülin direnci durumunda, daha küçük LDL partikülleri olan hastalarda daha büyük LDL partikülleri ile karşılaştırıldığında bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon saptanmıştır. Sağlıklı erkeklerde LDL partikül boyutu subklinik aterosklerozun belirteci olan intima media kalınlığı ile ters ilişkili bulunmuştur (74). Aterojenik lipoproteinlerin ana apolipoprotein bileşeni apoB-100'

dür. Son çalışmalarda erkek ve kadınlarda apo-B'nin ve apo-B/apo-A1 oranının koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü riskinin belirlenmesinde yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Apo-B düzeyinin ölçülmesi bu hastalarda aterojenik partikül sayısını doğru belirlemede yardımcı olabileceği, bu nedenle MS hastalarda tanı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede değerli olacağı ortaya atılmıştır (75).

Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki.

2.4.2. Metabolik Sendromda Sitokinlerin Rolü

Abdominal yağ dokusu inflamatuvar sitokinlerin ana kaynağıdır(). Abdominal yağ hücrelerinin sentezlediği TNF- α IL-6'yı uyarmaktadır. IL-6 ise hepatositlerde CRP, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının temel düzenleyicisidir. Bunlara dayanılarak obezitenin düşük dereceli inflamatuvar bir durum olduğu kabul edilebilir (76).

Tümör Nekrozis Faktör- α

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan TNF- α , immün fonksiyonları düzenleyen, yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir. Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı yağ dokusudur. TNF- α , yağ hücre sayısı ve hacmini düzenler. Hedef dokuların insüline cevabını etkiler. İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direncine sebep olur, böylece hücrelerin glukoz alımını azaltır, insülin reseptörlerinin

tirozin kinaz aktivitesini bozar. Obez, insülin direnci olan bireylerin plazmalarında TNF- α düzeylerinde 5 kat, TNF- α biyoaktivitesinde ise yaklaşık 4 kat artış saptanmıştır (77). İnsanlarda TNF- α infüzyonu insülin direnci gelişimini indüklemektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada diyet ile oluşturulan obezite modelinde TNF- α geninin seçici delesyonunun insülin direnci gelişimini önlediği saptanmıştır (78). Anti-TNF- α antikorlarının infüzyonunun kemirgenlerde insülin direncini iyileştirdiği gözlenmiştir (79). TNF- α ayrıca lipolizi stimüle eder, lipogenezi baskılar, yağ hücresinde leptin üretimini artırır, lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder (80). TNF- α , IL-1 ile birlikte myelopoezi, nötrofil salınımını ve bunların fonksiyonlarının artmasını etkiler. Vazodilatasyona neden olurlar, hücrelerin adezivitesini, endotel hücrelerinden trombomodulin ve trombosit aktive edici faktör üretimini, kasta proteolizisi ve glikojenolizisi, yağ hücrelerinden lipid mobilizasyonunu, karaciğerde glikojenolizisi ve proteolizisi artırırlar (80).

Adiponektin

Adiponektin; obezite, Tip 2 DM, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Adiponektin düzeyleri Tip 2 DM'li olan ve olmayan bireyler arasında karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı olanlarda belirgin düzeyde daha düşüktür (81). Ayrıca artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin düzeyleri ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (82). Adiponektin insülinin hücre içi uyarı mekanizmalarını artırarak insülin duyarlılığını iyileştirmektedir. Adiponektinin okside LDL alımında belirgin azalmaya sebep olan sınıf A1 makrofaj çöpçü reseptörlerine ek olarak ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon molekülerinin ekspresyonunu ve köpük hücre oluşumunu, ateroskleroza tetikleyen sitokinlerin ve trombosit kökenli büyüme faktörü ile indüklenen düz kas hücrelerinin çoğalması ve hücre göçünü

inhibe ettiği saptanmıştır (83). Farelerle yapılan çalışmalarda adiponektin tedavisinin DM ve ateroskleroza karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (84).

IL-6

Artmış IL-6 konsantrasyonlarının insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). Farelerde IL-6 infüzyonu insülinin hepatik glukoz üretimini baskılamasını küntleştirmektedir. IL-6' nın gebe sıçanlarda NO aracılı sistemik damar genişlemesini bozduğu, endotel hücre proliferasyonu ve anjiogenezi uyardığı saptanmıştır (86). IL-6 karaciğerde CRP üretimini indüklemektedir. CRP, kültüre edilmiş endotel hücreleri üzerinde proinflamatuvar ve proaterojenik etkiye sahiptir. CRP'nin adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı, eNOS ekspresyon ve aktivitesini azalttığı bulunmuştur (87). Bu nedenle IL-6 damarlar üzerinde dolaylı olarak CRP aracılığı ile etki etmektedir. CRP damar duvarındaki düşük dereceli inflamasyonun belirteci olarak kabul edilmektedir. CRP düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve insülin direncinin derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (88). CRP'nin miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani ölüm için prediktif olduğu gösterilmiştir (89). hsCRP düzeyleri miyokard infarktüsü riski ile pozitif koreledir (90). hsCRP düzeyleri MS olgularında ek prognostik değer sağlayabilmektedir (91) (Tablo2.7).

Tablo 2.7. hsCRP'nin prediktif değeri.

<i>hsCRP'nin normal değerleri</i>	<i>Kardiyovasküler hastalık riski</i>
<1 mg/L	Düşük
1-3 mg/L	Orta
>3 mg/L	Yüksek

2.4.3. Koagülasyon Kaskadının Aktivasyonu ve Hiperkoagülabilité

Metabolik sendromlu kişilerde fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) ve diğer koagülasyon faktörleri yükselmektedir. Aterosklerozlu hastalarda fibrinolitik aktivitenin azaldığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (92, 93, 94).

Koagülasyon Kaskadının Aktivasyonu

Metabolik sendromda artmış fibrinojen düzeyleri kronik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. Fibrinojen trombinin etkinliğinin düzenlenmesinde ve trombüs oluşumu için son substrat sağlamada büyük öneme sahip olmanın yanı sıra, kardiyovasküler hastalık için de prediktif değere sahiptir (95). Buna paralel olarak, artmış çözünebilir doku faktörü (DF) ve faktör 7 (F7) düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Kanlanması fazla olan yağ dokusunun *invivo* DF salınımında temel kaynak olduğu ileri sürülmektedir (96). Kilo kaybı MS olan hastalarda çözünebilir DF düzeylerinde belirgin düşmeye yol açar (97).

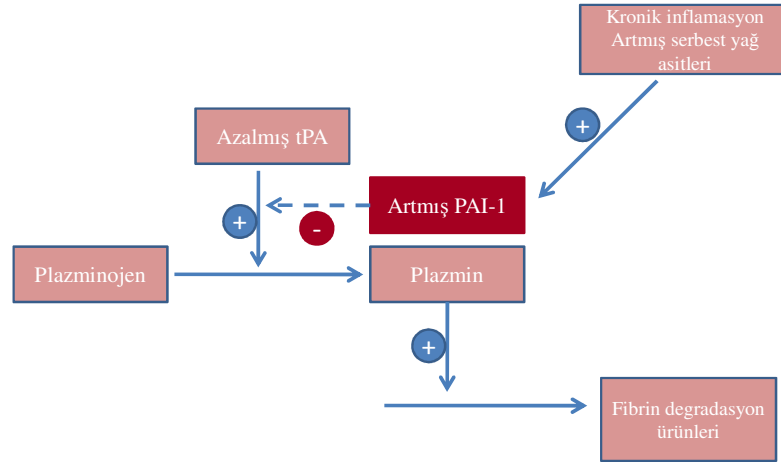
Koagülasyon faktörlerindeki değişikliklerin yanı sıra, başka metabolik faktörlerin de prokoagülan duruma katkıda bulunduğu ortaya atılmıştır. Yağ dokusundan salgılanan adipokinler ve TNF- α gibi maddelerin MS'deki koagülasyon üzerindeki etkisi ile ilgili veriler mevcut değildir, ancak bu yollar arasında sinerjistik etki olması olasıdır (55). MS'de sık görülen hiperhomosisteineminin de fibrin pıhtı yapısını ve stabilitesini değiştirdiği gösterilmiştir (98).

Hipofibrinolizis

Anormal fibrinolizis MS'nin en iyi bilinen özelliklerinden biridir. Fibrinolizis t-PA ve PAI-1 arasındaki denge sonucu sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (Şekil 2.4). PAI-1'in fizyolojik rolü t-PA gibi plazminojen aktivatörlerini inhibe ederek fibrin degradasyon oranını kontrol etmektir. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek PAI-1 düzeyleri de artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif ilişki saptanmıştır (99). Fizyolojik şartlarda PAI-1 salınımı insülin, serbest yağ asitleri ve kronik inflamasyon ile uyarılmaktadır. MS'li vakalarda PAI-1 düzeyleri aşağıdaki nedenlerden dolayı yüksek seyretmektedir:

1. Kronik inflamasyon PAI-1 artışına katkıda bulunmaktadır.
2. PAI-1 düzeyleri visseral yağ miktarları ile pozitif ilişkilidir.
3. İnsülin direnci karaciğere serbest yağ asitlerinin artmış akımından kaynaklanan yağ dokusundaki artmış lipoliz ile ilişkilidir.
4. Artmış serbest yağ asiti akımı diaçil gliserolün artmış *denovo* sentezine ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu mekanizma ayrıca PAI-1 artışından da sorumludur.

5. Azalmış plazma t-PA aktivitesi MS özelliklerini taşıyan hastalardaki insülin direnci ile ilişkilidir. Genel olarak bu değişiklikler hipofibrinolitik duruma yol açan plazminojenin dönüşümünün azalmasına katkıda bulunmaktadır (100).



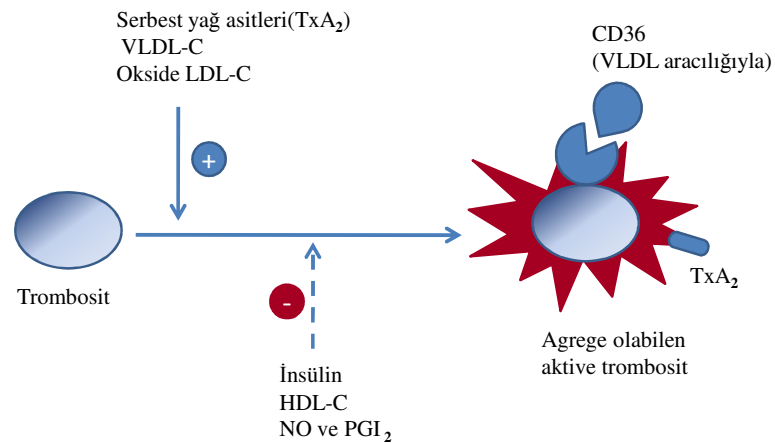
Şekil 2.4. Metabolik Sendromda Hipofibrinolizis.

Endotel Disfonksiyonu ve Trombosit Agregasyonu

Metabolik sendromu olan hastalarda endotel disfonksiyonuna sık rastlanmaktadır; endotel disfonksiyonu ise artmış kardiyovasküler risk ile doğrudan ilişkilidir. Hiperinsülinemi ve dislipidemi; endotel disfonksiyonunu indükler. MS’de çözünebilir trombomodulin düzeyleri artmıştır ve bu durum başlıca MS’nin özellikleri ile ilişkilidir (101).

Fizyolojik şartlarda insülin trombosit agregasyonunu; trombositlerin ADP ve trombine verdiği yanıtları azaltarak baskılamaktadır. Obez, insülin dirençli vakalarda trombositlerin insülinin antiagregan etkilerine olan duyarlılığı azalmıştır. Dislipideminin de artmış trombosit aktivasyonuna katkıda bulunması olasıdır, örneğin TG’ler hem trombosit agregasyonunun hem de venöz tromboembolizmin insidansını artırmaktadır (102). Buna karşılık bu zararlı etkiler HDL-C tarafından geri döndürülmektedir. MS artmış okside LDL-C ve azalmış HDL-C düzeyleri arasındaki dengesizlik ile karakterize olduğundan, bunun hiperagregasyon ile sonuçlanması mümkündür. MS’deki dislipideminin bir diğer özelliği VLDL-C düzeylerinde anlamlı artıştır; bunun trombositlerde tromboksan A₂ üretimini CD36

ligandına bağlanarak indüklediği gösterilmiştir (Şekil 2.5). CD36 ligandı trombositlerde tromboksan A₂ üretimi için yağ asidi teminini kolaylaştırmaktadır. Tromboksan kollajenle indüklenmiş trombosit agregasyonunu uyarmaktadır. Özellikle CD36 mRNA ekspresyonu obez hastalarda insülin direnci ile pozitif ilişkilidir (103). Tiazolinedionların (peroksizom proliferatörle aktive reseptör γ - PPAR γ -) agonistleri CD36 ekspresyonunu azaltma eğilimi özel ilgi çekebilir. Daha da fazlası, farklı adipokin genleri (adiponektin ve TNF- α dahil) PPAR γ agonistleri tarafından düzenlenen genler arasında yer almaktadır. Dolayısıyla bu ilaçlar MS'de tromboz ve hemostaz aksı üzerine yararlı etki gösterip kardiyovasküler risk profilini optimize edebilir (104, 105).



Şekil 2.5. Metabolik sendromda hiperagregabilite.

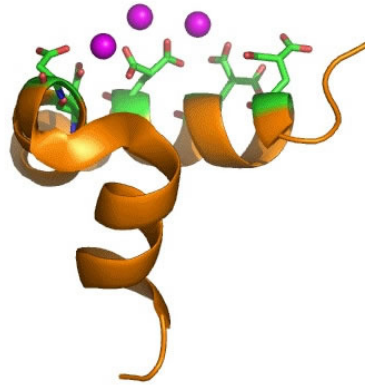
2.5. Osteokalsin

Osteokalsin (diğer adıyla kemik γ karboksiglutamik asit -Gla- protein veya BGP); kemik, diş ve diğer mineralize dokuların organik matriksine bol miktarda kalsiyum bağlayan, 46-50 aminoasit rezidüsü içeren bir proteindir (106). OK'nin K vitamini aracılı biyosentezi kemikte meydana gelir. OK'nin glutamik asit (Gla) bulunduran bölgesi diğer K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden farklıdır. OK'nin biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, kemik formasyonunda spesifik bir osteoblastik marker olarak görünmektedir ve kemik patolojilerinin klinik olarak önemli bir tanısal parametresi haline gelmektedir (107).

2.5.1. Osteokalsinin Yapısı

Osteokalsinin yapısında γ karboksiglutamik asit bulunur. Bu γ karboksiglutamil aminoasit, OK'nın 17, 21 ve 24. aminoasit pozisyonlarındaki glutamil rezidülerinin γ karboksilasyonu ile üretilir. 23 ve 29. rezidüler arasında disülfid köprüleri bulunmaktadır.

Osteokalsinde α -helikal yapılanma mevcuttur (Şekil 2.6). Bu konformasyon, Ca^{+2} 'nin ve diğer spesifik katyonların anyonik bir molekül olan OK'ya bağlanması için gereklidir. Hidroksiapatitin OK'e bağlanması için hem Gla rezidülerinin varlığı hem de bu rezidülerin helikal yapıda olmaları gerekmektedir. OK'nin hidroksiapatit için olan afinitesi dekarboksilasyon ile ciddi oranda ortadan kalkmaktadır (107).



Şekil 2.6. Osteokalsinin helikal yapısı.

2.5.2. Osteokalsinin Biyosentezi

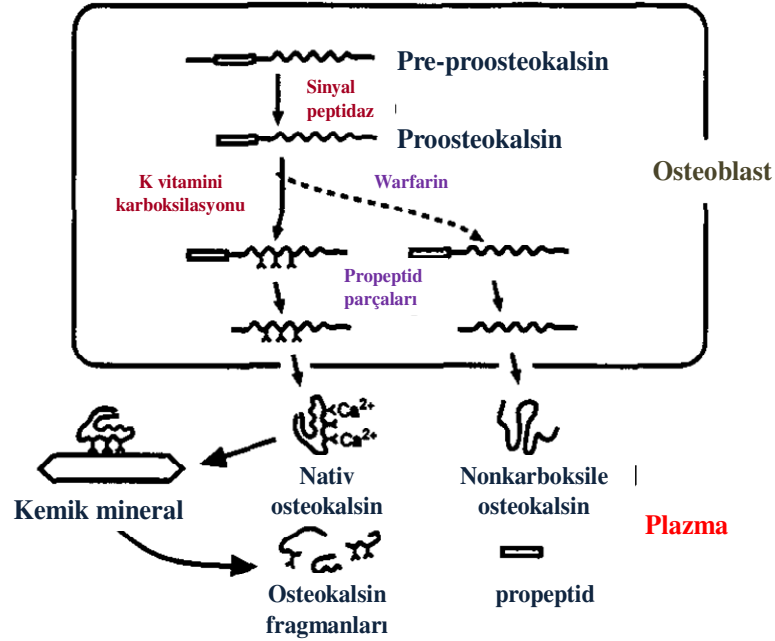
Osteokalsin, osteoblastların spesifik bir ürünüdür (107). İnsan OK geni birinci kromozomda lokalizedir. Bu genin diğer bir önemi ALP geninin de aynı kromozom üzerinde olmasıdır (108).

Osteokalsin geninin transkripsiyonel kontrolüyle sinyal yolu arasındaki ilişkiye birçok biyolojik parametre katkıda bulunmaktadır. Vitamin D varlığında transkripsiyon maksimal düzeylere çıkar. OK geninin promoter bölgesinde vitamin D yanıt elemanı bulunmaktadır; bu, osteoblast diferansiyasyonu boyunca OK ekspresyonunun bazal düzeylerini artırıcı fonksiyona sahiptir (109, 110). Vitamin D yanıt elemanının aktivitesi TNF- α ve retinoik asit gibi fizyolojik faktörlerin vitamin D aracılı transkripsiyonu için hedef gibi görünmektedir (111, 112).

Osteokalsin geninin distal ve proksimal promoter bölgelerinde birçok glukokortikoid yanıt elemanı olduğu da bildirilmiştir (113, 114, 115). Ayrıca OK geninin promoter düzenleyici dizileri TNF- α tarafından regüle edilen nükleer faktör κ B alanı, aktive protein-1 serisi alanı, tümör büyüme faktörü β alanı ve bir kısım da fibroblast büyüme faktörü yanıt alanı içermektedir (116).

Osteokalsin biyosentezi vitamin K aracılıdır. Vitamin K doğada primer olarak K₁ (fillokinon) ve K₂ (menakinon) olmak üzere iki formda bulunur. Vitamin K, γ -glutamil karboksilaz enzimi için bir kofaktördür. γ -glutamil karboksilaz enzimi substrat proteinlerinde spesifik glutamik asit rezidülerini γ karboksiglutamik asit rezidülerine çevirir; böylece bu proteinler kalsiyum bağlayıcı formlara dönüşmüş olur. Karboksile Gla proteinleri; koagülasyon, kemik metabolizması, vasküler onarım, vasküler kalsifikasyonun önlenmesi, hücre proliferasyonu ve sinyal transdüksiyonunun düzenlenmesi gibi birtakım aktivitelerden sorumludur. Gla rezidülerinin karboksilasyonu kemik, böbrek, plasenta, pankreas, cilt, dalak, akciğer ve testis gibi birçok dokuda meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca *invivo* ve *invitro* olarak çeşitli tümör hücrelerinde ve kültüre edilmiş fibroblastlarda karboksilaz aktivitesinin olduğu kanıtlanmıştır (117, 118). Vitamin K₁ esas olarak karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin karboksilasyonunu sağlar. Vitamin K₂ ise OK ve matriks Gla protein gibi diğer vitamin K bağımlı Gla proteinlerin karboksilasyonundan sorumludur. Vitamin K₂ düzeyleri yetersiz olduğunda OK unkarboksile durumda kalır, bu da kemik mineralizasyonunun bozulmasına yol açar. Vitamin K₂ ayrıca osteoklast diferansiyasyonunu inhibe eder; osteoblastlardan OK ekspresyonunu ve vitamin D₃'ün kemik yapıcı etkilerini artırır (119, 120).

Osteokalsin biyosentezi, büyük bir prekürsörden spesifik proteolitik eksizyon ile meydana gelir. Bir preproosteokalsin, yaklaşık olarak matür peptidin 2 katı boyutunda olup ilk sentezlenen yapıdır. Sinyal peptidaz aracılığı ile 23 rezidülü hidrofobik sekansın ayrılması sonrasında intrasellüler proosteokalsin, Vitamin K ve CO₂ bağımlı üç Gla rezidüsü sentezi post-translasyonel modifikasyonuna maruz kalır (107) (Şekil 2.7) .

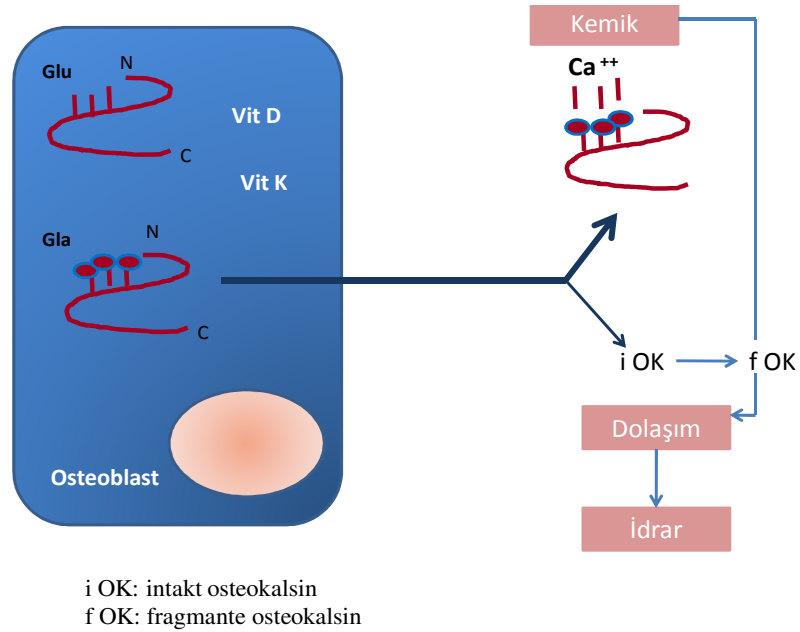


Şekil 2.7. Osteokalsinin biyosentezi.

2.5.3. Osteokalsinin Kan Dolaşımındaki Durumu

Osteokalsin genellikle mineralize dokuda bulunur. Aktive osteoblastlar tarafından sekresyonundan sonra OK'nın büyük kısmı ekstraselüler matrisine içine doğru parçalanır. Yeni sentezlenmiş peptidin %70-80'i kemiğin mineralize matrisine bağlanır ve %20-30'u intakt OK olarak dolaşıma çıkar. Dolaşımdaki OK hızla küçük fragmanlara parçalanır ve bunların bir kısmı kemik rezorpsiyonundan köken alır (107) (Şekil 2.8).

Dolaşımdaki OK'nın immunassay yöntemi ile miktarı ölçülebilir. Dolaşımdaki OK düzeyleri kemik formasyonunun hızı ile ilişkilidir. Serum OK düzeyleri molekülün ısı instabilitesi, antikorun spesifikliğı, diurnal ve menstrual ritimler, gebelik, hormonal durumu, böbrek fonksiyonları, yaş ve cinsiyet tarafından etkilenir (107).



Şekil 2.8. Osteokalsinin dolaşıma salınması.

Yaş ve Cinsiyet

Serum OK düzeyleri infant ve çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir (121, 122). OK yenidoğanlarda yaşamın ilk bir ayı boyunca 40-60 ng/ml'ye yükselir ve ilk 6-12 ay boyunca yüksek düzeylerde kalır. Daha sonra konsantrasyonları yavaşça azalır (10-25 ng/ml) ve puberte başlangıcına kadar relatif olarak sabit kalır. Pubertede adolesanın büyümesinin ani bir pik yapmasına bağlı olarak serum OK'de artış olur ve bu artış cinsiyete göre farklılık gösterir (123). Serum OK'deki bu değişiklikler ALP, idrar hidroksiprolin, kalsitonin, kemik mineral içeriği ve erkeklerde testosterondaki değişikliklerle güçlü bir paralellik gösterir (124). Tedavi edilmemiş büyüme hormon eksikliği olan hastalarda serum OK yaş uyumlu kontrollere göre daha düşüktür. Tedaviyle birlikte serum OK düzeyleri yavaşça artarak normal düzeylere gelir ve tedavinin kesilmesiyle tekrar azalmaya başlar (125).

Genç erişkinlerde serum OK düzeyleri 2-12 ng/ml (ortalama 7.2 ng/ml) arasındadır. OK yaşla birlikte hem erkeklerde hem de kadınlarda bir miktar daha artar, bununla birlikte bu durum bazı çalışmalarda gösterilebilmiştir Bazı yazarlar kadınlarda ortalama 40 yaşa kadar serum OK'de devamlı bir artış olduğunu

bildirmiştir (126). Bir grup ise yaşla birlikte herhangi bir artış saptamamışlar ve diğerleriyle tutarsız bulgularını vakaların farklı coğrafi bölgelerde yaşamalarıyla ilişkilendirmişlerdir. Bu araştırmacılar bunu bu bölge halkının daha fazla güneşe maruz kalmasına ve buna bağlı olarak da daha yüksek 25-OH D düzeylerine sahip olmalarına bağlamışlardır (127). Premenapozal ve postmenapozal normal kadınlar üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada OK'nin menapozdan sonra ilk 15 yılda arttığı daha sonra ise normal sınırlarda seyrettiği bildirilmiştir. Bu olayın bir yansıması olarak da OK ve yaş arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (128). 30-90 yaş arasındaki erkeklerde serum OK düzeyleri relatif olarak sabit olduğu bulunmuştur, bununla birlikte bazı araştırmacılar yaşla birlikte yavaş bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu farklılık renal fonksiyonların azalmasıyla ilişkili olabilir (129).

Sirkadiyan Ritm

Serum OK konsantrasyonları kemik formasyon hızındaki sirkadiyan ritimle ilişkili olarak diurnal bir varyasyon gösterir. Genç erişkinlerde OK düzeyleri sabahları azalır, saat 12' den sonra artar, bu artış saat 04 civarında maksimum düzeye ulaşır. Bu patern hem erkeklerde hem de kadınlarda vardır Kadınlarda menstrual siklusun folliküler veya luteal fazında konsantrasyonlarda değişiklik olmaz (130). 10 erişkinin alındığı bir çalışmada 24 saatlik bir periyotta OK düzeylerinde en fazla 2 katlık bir artış olduğu gösterilmiştir (131). Bu siklik varyasyonlar deney protokollerinde kan örnekleri alım zamanının dikkatli planlanmasını gerektirdiğini göstermektedir.

Diyet ve Irk

Osteoblastlardan OK üretiminin transkripsiyonal regülasyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından, sekresyonu ve kemik/plazma dağılımı K vitamini tarafından sağlanır. Bu nedenle D ve K vitaminlerinin durumu önemlidir. Pernisiyöz anemili ve B_{12} eksikliği olan hastalarda serum OK düzeyleri azalır ve replasman tedavisiyle normale gelir. Bununla birlikte henüz bu vitaminle ilgili klinik olarak önemli bir kemik hastalığı bilinmemektedir (132). Erişkinlerde fosfat yüklenmesi hipokalsemiye ve buna relatif olarak gelişen hiperparatiroidiye bağlı olarak OK üretiminde artışa neden olur (133). Obez erişkinlerde ortalama serum OK

düzeylerinin obez olmayan bireylere göre %25 oranında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bireylerde hem PTH hem de $1,25(OH)_2D$ düzeyleri önemli derecede yüksek saptanmıştır (134). OK anoreksia nervozada azalır, bu muhtemelen hipogonadal etkiye bağlıdır (135). Erişkin siyah Amerikalılarda beyaz Amerikalılara göre OK düzeyleri daha düşük bulunmuştur (134).

Gebelik ve Emzirme

Serum OK düzeyleri gebeliğin ilk trimesterinde azalır ve gebeliğin 3. trimesterinin sonuna doğru artma eğilimine girer. Gebe kadınlarda en düşük olduğu anda yaş uyumlu gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında %50 daha düşüktür. Postpartum periyotta dolaşımdaki OK düzeyleri artmaya başlar. Gebelik veya postpartum dönem veya laktasyon dönemi boyunca OK ve mineral statusu arasındaki ilişki henüz tam olarak tanımlanamıştır (136).

Egzersiz ve Kilo Kaybı

İskelet kitlesi esas olarak kas kontraksiyonu ve yerçekimi kompresyonu tarafından kemiklerde oluşan fiziksel strese bağlıdır. Sıkı egzersiz ve fiziksel aktivite tipik olarak daha masif ve daha güçlü kemiklerle ilişkilidir. Uzamış hareketsizlik, yatak istirahati, paralizi ve kilo kaybı kemik kütlelerinde azalmaya yol açabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada en az bir yıl boyunca düzenli olarak kas geliştirici egzersiz yapan 14 normal erkek, 19 yaş uyumlu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OK düzeylerinin egzersiz yapan grupta kontrol grubuna göre %50 oranında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca $25(OH)D$ ve $1,25(OH)_2D$ düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (137). Bu verilere ek olarak atletik erkek öğrencilere treadmill testi yapıp atletik olmayanlarla karşılaştırıldığında kas yapıcı egzersizin kemik kalsiyum içeriğini arttırdığı ve kemik formasyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada osteoblastik aktivitenin jimnastik yapan genç kızlarda (ort yaş 14) kürekçi (ort yaş 16) ve masa tenişi (ort yaş 16) genç kızlara göre daha arttığı gösterilmiştir. Jimnastikçi kızlarda OK düzeylerindeki yaklaşık 2 katlık artış olması yaşlarının diğerlerine göre daha genç olmasına bağlanabilir (138). Postmenapozal kadınlarda düzenli olarak yapılan hafif derecede egzersiz aşırı kemik kaybını önleyebilir ve bazı vakalarda kemik mineral içeriğini arttırabilir. Bu kadınlarda uzun süreli östrojen tedavisi kemik mineral kaybı oranını ve fraktür riskini azaltır. Premenapozal

kadınlarda özellikle koşma gibi düzenli olarak ağır egzersiz yapılması östrojen düzeylerini azaltabilir ve buna bağlı olarak kemik demineralizasyon riski artabilir. Gerçekten de egzersize bağlı olarak amenore gelişen kadınlarda kemik mineral içeriğinin azaldığı gözlemlenmiştir (137).

2.5.4. Osteokalsin ve Kemiği İlgilendiren Hastalıklar

Osteokalsinin biyolojik fonksiyonu kesin olarak bilinmiyorsa da bu konuda yapılan araştırmalar oldukça spesifik osteoblastik bir marker olduğunu ve kemik formasyonu sırasında oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca OK'nin kemik rezorbsiyonunun herhangi bir safhasında etkili olduğu sanılmaktadır. Bu görüşü destekleyen bulgular arasında osteoklast prekürsörü oldukları sanılan monositlerin bu proteine karşı kemotaksis göstermesi; bu proteinden arındırılmış dokuların absorpsiyonunun bozulması ve bu dokulardaki osteoklast prekürsörlerinin diferansiyasyon göstermemesi sayılabilir. Kemik patolojilerinde OK diagnostik bir parametre olarak klinik önem kazanmaktadır. Hızlı kemik dönüşümü ile karakterize durumlarda serum OK düzeyleri yükselir (139). Birçok çalışma izole kemik hastalığında serum OK ile ALP arasında ilişki olduğunu göstermektedir (140). Kalça fraktürü olan ve açık redüksiyona ihtiyaç duyan hastalarda dolaşımdaki OK konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. (141). İlginç bir şekilde femur boyun kırığı olan osteoporotik yaşlı hastalarda K vitamini düzeylerinin yaş uyumlu kontrol grubuna göre yaklaşık 1/3 oranında az olduğu bildirilmiştir. Çünkü kalça kırığı olan yaşlı popülasyonun yaklaşık %10'u fatal pulmoner embolileri önlemek için kronik antikoagülan tedavi almaktadır, bu amaçla bu hastalara K vitamini antagonistleri verilmektedir (142). Serum OK, K vitamini eksikliği veya warfarin tedavisinin sonucunda unkarboksile hale gelir. Bununla birlikte K vitamini eksikliği olan ratların fraktür kalluslarından izole edilen OK'nin karboksilasyonunda bir değişiklik bulunmamaktadır (143). Birkaç çalışma kemik metastazı olan hastalarda serum OK düzeylerinin arttığını, kemik tutulumu olmayan hastalarda ise normal olduğunu bildirmiştir (107). Yakın zamanda kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda ortalama serum OK düzeyleri, herhangi bir tedavi almayan kemik metastazı olan hastalara göre önemli derecede daha düşük bulunmuştur (144). Malignensili hastalarda kemik metastazı olup olmamasına, primer tümörün tipine, kemik lezyonunun litik veya sklerotik oluşuna göre değişik OK düzeyleri saptanmıştır

(145). Paget hastalığında serum OK düzeyleri tedaviye cevapta önemli bir belirteçtir (146). Osteogenezis imperfektada serum OK düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmişse de hızlı veya yavaş kemik dönüşümü oluşuna göre farklılık olabilir (147). Nadir kemik hastalıklarından osteopetrozisde düşük OK düzeyleri olmasına karşı aşırı aktif kemikleşme sahalarıyla giden poliostatik fibröz displazide yüksek düzeyler saptanmıştır (107, 148). Diyabetik osteopeninin tanı ve takibinde de OK'nin önemi vardır.

Hormonal durumdaki değişiklikler dolaşımdaki OK düzeylerini etkiler. Östrojen, tiroid hormon, PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve siklik adenozinmonofosfat (cAMP) direkt olarak OK gen transkripsiyonunu ve mRNA düzeylerini etkiler (149). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verilmesi serum OK düzeylerini hızla çok miktarda arttırmasına rağmen endojen D vitamini düzeyleri ile korelasyon göstermez. D vitamini eksikliğinde düşük veya normal OK düzeyleri gözlenmiştir (150). Hipofosfatemik raşitizmlili hastalarda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri normal olduğu halde OK düzeyleri artmıştır (151).

Böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda OK düzeyleri yükselir, bu bulgu azalmış klirens ve artmış kemik dönüşümü ile açıklanmaya çalışılmaktadır (152). Hemodiyaliz uygulanan hastalarda bu proteinin hemodiyaliz sıvısına geçmemesi nedeniyle serum OK düzeylerinin çok yükseldiği, peritoneal diyaliz uygulananlarda ise periton sıvısına geçiş nedeniyle daha düşük OK düzeyleri gözlemlendiği bildirilmiştir (153, 154). Primer hiperparatiroidide serum OK düzeylerinin yüksek, tedavi edilmemiş hipoparatiroidide ise düşük olduğu gösterilmiştir (155).

Osteoporoz sık rastlanan metabolik bir hastalık olmasına karşın erken tanılmal kriterlerin olmaması, OK düzeylerinin bu hastalıkta biyolojik bir marker olup olmayacağı üzerine dikkat çekmiştir. Ancak serum OK düzeyleri postmenapozal osteoporoz durumlarında normal, yüksek ve düşük olabilir. Bu değişkenlik kemik formasyon düzeyindeki değişikliğe bağlıdır. 110 postmenapozal normal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek serum OK düzeyleri olanlarda serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (156). Riggs ve ark. (157)'nin yaptığı bir çalışmada, 47 postmenopozal osteoporozlu kadının kemik yıkım ürünlerinde yükseklik, serum PTH düzeylerinde ise düşüklük olduğu

görülmüştür. Postmenopozal dönemdeki rezidüel serum östrojen seviyelerinin kemik yıkımının önemli göstergesi olduğu ve östrojen yetersizliğinde osteoblast ve osteoklastlardaki östrojen reseptörleri aracılığıyla dolaylı veya dolaysız yollarla kemik döngüsü ve sonuçta osteoklast aracılıklı kemik yıkımının arttığı bildirilmektedir (158).

Postmenopozal dönemde kemik hücreleri üzerindeki direkt etkinin azalmasının yanısıra kalsiyum dengesini sağlayan endokrin sistemde de bazı önemli değişiklikler olmaktadır. Bunlar; iskelet dışı indirekt etkiyle idrarla kalsiyum kaybı ve barsaklarda $1,25(OH)_2D_3$ vitamini etkinliğinin zayıflamasıyla kalsiyum emilimindeki azalmadır. Postmenopozal osteoporozda, kemik hücrelerinde PTH'a duyarlılık artışı olurken, böbrek hücrelerinde PTH'a duyarlılık azalması olduğu varsayılmaktadır. Osteoporotik süreçte PTH seviyeleri beklenenden yüksek seyreder ve iskeletten artmış kalsiyum mobilizasyonuna sebep olur. Bir çalışmada postmenopozal osteoporozlu kadınlarda serum OK düzeylerinin osteoporozu olmayan hastalara göre daha düşük olduğu, PTH seviyeleri ile serum OK ve kalsiyum düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (159). Başka bir çalışmada serum unkarboksile OK düzeyleri ile kalçada KMD arasında negatif bir ilişki olduğu, yüksek serum OK düzeylerinin artmış kalça kırık riskiyle ilgili olduğu bildirilmiş ve buna göre OK düzeylerinin yaşlı kadınlarda femoral KMD'nin önemli bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (160).

Sonuç olarak serum OK düzeyleri metabolik kemik hastalıklarında diğer parametrelerle birlikte kemik metabolizmasındaki değişikliklerin takibinde klinik önem kazanmakta olan bir markerdir.

Tablo 2.8'de serum OK düzeylerini arttıran ve azaltan durumlar gösterilmektedir.

Tablo 2.8. Osteokalsin düzeylerini etkileyen durumlar.

OK'yı artıran faktörler	OK'yı azaltan faktörler	OK'yı artıran veya azaltan faktörler
Beden büyümesi	Growth hormon eksikliği	Metastatik kemik hastalığı
Akromegali	Hipoparatiroidi	Maligniteye bağlı hiperkalsemi
Hiperparatiroidi	Hiperparatiroidi	Osteomalazi
Hipertiroidi	Senil osteoporoz(intact OK)	Kemiğin paget hastalığı
Malignensi	Alkolizm	Postmenapozal osteoporoz
Renal osteodistrofi	Anoreksiya nevroza	Irk
Osteogenezis imperfakta	Karaciğer hastalığı	Diurnal ritim
Yeni oluşan kırık	Mikroprolaktinoma	Menstürel siklus
Senil osteoporoz (underkarboksile OK)	Gebelik	Mevsimsel ritim
50 yaş üzeri	Bifosfanat tedavisi	Romatoid artrit
Kadın cinsiyet	Kalsitonin tedavisi	Osteoartrit
Kronik böbrek yetmezliği	Kortikosteroid tedavisi	
Fiziksel aktivite	Östrojen kullanımı	
Laktasyon		
Obezite		
Fluorid kullanımı		
Growth hormon tedavisi		
Tiroid hormon tedavisi		
D vitamini kullanımı		
Antikonvülzan kullanımı		

2.5.5. Osteokalsinin Metabolik Etkileri

Yıllar boyunca iskelet, kalsiyum dengesinde rol alan, vücuda güçlü bir çatı destek sağlayan az aktif bir doku olarak bilinmekteydi. Yakın zamanda yapılan

çalışmalar iskeletin enerji metabolizmasının regülasyonunda da rol aldığını ileri sürmektedir. Genetik ve hücre bazlı değerlendirmeler OK'nin pankreatik β hücre proliferasyonu, β hücreleri ve yağ hücrelerinde insülin ve adiponektin ekspresyonuna destek sağladığını göstermiştir (9, 10, 11).

Lee ve ark. (12) yakın zamanda OK geninin osteoblast spesifik transkripsiyon faktörlerini tanımlamak ve kemik fizyolojisinin moleküler temelini aydınlatmak için yaptıkları bir çalışmada OK $-/-$ fareler üretilip bu mutant fareleri incelemişlerdir. Bu farelerin anormal miktarda visseral yağ dokusuna sahip olduklarını saptamışlar ve buna göre iskeletin enerji metabolizmasını regüle edebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Esp osteoblastlarda ve sertoli hücrelerinde eksprese edilen bir gen dir ve bir reseptör benzeri protein tirozin fosfatazı (OST-PTP) kodlar. Lee ve ark (12) yaptıkları başka bir çalışmada Esp $-/-$ farelerde beta hücre proliferasyonu, insülin sekresyonu ve duyarlılığının arttığını göstermişlerdir. Esp $-/-$ OK'nin fonksiyonlarının kazanılmasının bir modelidir. Bundan dolayı OK $-/-$ fareler glukoz intoleran ve obezdirler. Lee ve ark bu çalışmanın sonucuna göre iskeletin enerji metabolizmasının bir endokrin regülatörü olduğunu ve iskeletin metabolik hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Esp $-/-$ erişkin farelerde beslenmeden sonra bile kan glukoz düzeyleri anormal olarak düşük kalmaya devam etmektedir. Bu hipogliseminin açıklaması Esp $-/-$ erişkin ve yenidoğan farelerde hiperinsülineminin varolmasıdır. Esp $-/-$ farelerde pankreas içeriği ve hipoglisemiye cevap olarak pankreatik α hücrelerinden sekrete edilen glukagonun serum düzeyi normal iken serum C peptid düzeyleri artmıştır. Esp $-/-$ farelerde ciddi bir hiperinsülinemi görülür, bu durum glukagon sekresyonunu inhibe eden bir özelliktir. Esp $-/-$ farelerde insülin sekresyonunda bir artışın var olduğu intraperitoneal glukoz verilerek insülin sekresyon testiyle gösterilmiştir. Farelere bir gecelik açlıktan sonra glukoz yükleme testi yapılmış ve farelerde insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu testler Esp $-/-$ farelerde vahşi tip (VT) farelere göre glukozu karşı toleransın önemli derecede daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Histolojik ve immüno kimyasal analizler Esp $-/-$ pankreasta pankreas insülin içeriğinin, adacık sayısının, adacık genişliğinin ve beta hücre kitlesinin arttığını göstermiştir. Esp $-/-$ fareler VT farelerle karşılaştırıldığında hiperinsülinemileri olmasına rağmen insülin duyarlılığı önemli derecede artmıştır.

Hiperinsülinemik öglisemik klemp analizleri, dinlenme durumunda glukoz infüzyon hızının %50'den daha fazla arttırılmasıyla Esp-/- farelerde VT farelerle karşılaştırıldığında insülin duyarlılığında bir artışın var olduğunu ortaya koymuştur. Bu artış, kas, kahverengi ve beyaz yağ dokusu ve karaciğerde insülinle uyarılmış glukoz alımının artışına bağlıdır (161). Lee ve ark ayrıca iskelet kası ve karaciğerde moleküler ve morfolojik incelemeler yapmışlar; Esp-/-'te insülinin bir hedef geni olan *Pgcl α* 'nın ekspresyonu ve *Pgcl α* 'nın iki hedef geni olan *Nrf1* ve *Mcad*'in ekspresyonunun önemli derecede arttığını göstermişler, buna göre Esp'nin yokluğunda mitokondriyal aktivitenin arttığını ileri sürmüşlerdir (162).

Serum TG düzeyleri Esp-/- farelerde VT farelere göre daha düşüktür. Esp-/- farelerde VT farelere göre adipositlerin daha az olmasına rağmen bunların gonadal yağ yastıkçıkları daha geniştir (163). Bu fenotipin anlaşılabilmesi için Lee ve ark. (12) birçok moleküler markerin ekspresyonu üzerinde çalışmışlar; *C/EBP α* , *Srebp1c*, *Fatty acid synthase (Fas)* ve *Lipoprotein lipase (LPL)*'in Esp-/- ve VT yağ hücrelerinde benzer şekilde eksprese edildiğini görmüşler, buna göre adipogenezis, lipogenezis ve yağ alımının mutasyonlardan etkilenmediğini ileri sürmüşlerdir, bunun aksine iki lipolitik gen olan ve ekspresyonu insülinle inhibe edilen *Perilipin* ve *Triglyceride lipase (Tgl)* ın Esp-/- adipositlerde belirgin derecede azaldığını ve Esp-/- farelerde lipolizin inhibe olduğunu göstermişlerdir.

Lee ve ark (162) Esp-/- farelerde insülin duyarlılığında artışın altında yatan mekanizmayı ortaya çıkarmak için çeşitli adipokinler üzerinde de çalışma yapmışlardır. Adiponektinin ve hedef genlerinin ekspresyonunun (*Acyl-CoA Oxidase*, *Ppara* ve *Ucp2*) Esp-/- farelerde arttığını saptamışlardır.

Yine Lee ve ark (162) Esp-/- fareleri yüksek yağ içeren diyet ile beslediklerinde bu farelerin VT farelere göre daha az kilo aldığını ve bunlarda glukoz intoleransı veya insülin direnci gelişmediğini bildirmişlerdir. Yine farelere streptozosin verip beta hücrelerde oksidatif stresi ve hücre ölümünü provoke ettikleri başka bir deneyde VT farelerin büyük kısmının öldüğünü, yaşayan farelerde ise serum glukoz düzeylerinin çok yüksek olduğunu, Esp-/- farelerde ise ölüm oranının çok düşük olduğunu ve yaşayan farelerin hiçbirinde hiperglisemi gelişmediğini saptamışlardır. Buna göre Esp-/- farelerde insülin duyarlılığındaki artışın diyabetten koruduğunu ileri sürmüşlerdir.

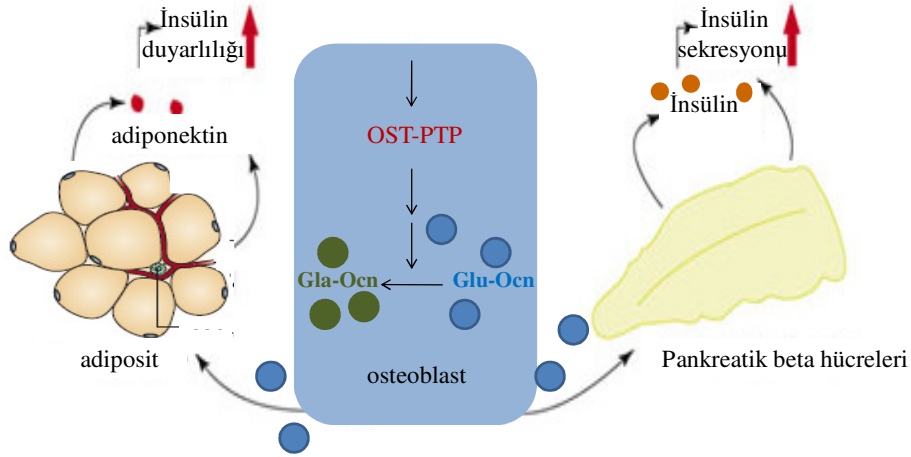
Lee ve ark. (161) doğrudan OK-/- fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında ise bu farelerin anormal düzeyde obez olduklarını saptamışlardır. OK -/- farelerin VT farelere göre kan glukoz düzeyleri daha yüksek ve serum insülin düzeyleri daha düşüktür. İnsülin sekresyonu ve sensitivitesi, glukoz toleransı, glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi, öglisemik hiperinsülinemik klemp testiyle değerlendirildiğinde OK-/- farelerde tümünün ayrıca da enerji harcamasının azaldığı saptanmıştır. İskelet kası ve karaciğerde insülin hedef genlerinin ekspresyonu azalırken *Pepck* ekspresyonunun arttığı görülmüştür. OK-/- farelerde adacık sayısı ve genişliği, beta hücre kitlesi, pankreas insülin içeriği ve insülin immünreaktivitesi dikkat çekici derecede azalmıştır. Ayrıca OK-/- farelerde VT farelere göre yağ kitlesinde, yağ hücresi sayısında ve serum TG düzeylerinde artış saptanmıştır. OK-/- farelerde VT farelere göre adiponektin ekspresyonu ve serum düzeyleri önemli derecede düşük bulunurken diğer adipokinlerin ekspresyonunun etkilenmediği bulunmuştur. OK-/- farelerde adiponektin etkisinin hedef moleküllerinin ekspresyonu azalmıştır. Lee ve ark. (162) ayrıca VT fibroblast ve beta hücrelerin kültürlerine bakteriyel ürün olarak rekombinant OK eklediklerinde insülin ekspresyonunun indüklendiğini gözlemlemişlerdir.

Osteokalsin insülin duyarlılığını, insülin sekresyonu üzerindeki etkilerinden bağımsız bir şekilde regüle eder; insülin duyarlılığının bu regülasyonunun en azından küçük bir kısmı adiponektin aracılığıyla gerçekleşir (164).

Şekil 2.9'da OK'nin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi şematize edilmiştir.

Osteokalsinin insülin duyarlılığı ve sekresyonu üzerindeki etkilerinin hayvan çalışmalarıyla gösterilmesinin ardından klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ancak bu klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Sakamoto ve ark (165) düşük doz K vitamini verdikleri sağlıklı genç erkek bireylerin insülin düzeylerinin ve insülinojenik indeksin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bunu hemen takiben aynı araştırma ekibi genç erkek gönüllülere vitamin K₂ vermiş ve K vitamini vermeden önce ve sonra OGTT yapıp insülin ve glukoz düzeylerini incelemişler, serum deskarboksiprotrombin düzeyleri daha yüksek olan bireylerde (K vitamini daha düşüktü) insülin sekresyonunda büyük oranda azalma saptamışlardır. Buna göre

K vitamininin ve dolayısıyla OK'nin glukoz toleransına akut insülin yanıtında önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.



Şekil 2.9. Osteokalsinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi.

Vestri ve ark (168) normoglisemik insülin dirençli hastalarda ve tedavi edilmemiş tip 2 DM'lilerde, normoglisemik insülin duyarlı hastalara göre unkarboksile OK düzeylerinin çok önemli derecede olmamakla birlikte daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Pittas ve ark (10) 65 yaş ve üzeri erişkinlerde yaptıkları kesitsel çalışmada 3 yıllık bir periyotta serum OK düzeylerinin en düşük olduğu grupta açlık plazma glukozunun en yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Kanazawa ve ark (9) Tip 2 DM'li erkek ve postmenapozal kadınlar üzerinde yaptıkları araştırmalarında her iki grupta da serum OK düzeylerinin açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiğini, erkeklerde ek olarak brakial arter nabız dalga hızı ve intima media kalınlığı ile de ters ilişkili olduğunu, kadınlarda ise adiponektin ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Buna göre OK'nin sadece kemik metabolizmasında değil glukoz ve yağ metabolizmasında da önemli olduğunu belirtmişlerdir. Çinli bireylerde yapılan bir çalışmada DM'li hastalarda serum OK düzeylerinin normal glukoz toleransı olan bireylere göre daha düşük olduğunu saptanmış, serum OK'nin açlık plazma glukozu, 2. saat postprandial

glukoz ve HbA1c düzeyleri negatif korelasyon; TG, açlık plazma insülini ve HOMA-IR ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (166).

Im ve ark (11) postmenapozal kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcıları plazma glukozu değerlerine göre normal glukoz düzeyine sahip olanlar, bozulmuş açlık glukozu olanlar ve tip 2 DM'li olanlar olmak üzere 3 gruba ayırmışlar, serum OK düzeylerini tip 2 DM'li grupta normal glukoz grubuna göre önemli derecede daha düşük bulmuşlardır. Serum OK düzeylerinin açlık glukozu, HbA1c, açlık insülin, HOMA-IR ve VKİ ile ters korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Benzer şekilde başka bir araştırmada da Cifuentes ve ark. (167) obez postmenapozal kadınlarda serum OK düzeylerinin normal kilolu olanlara göre daha düşük bulmuşlar; ayrıca serum OK ile VA arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Diğer taraftan başka bir çalışmada ağırlık veya VKİ ile OK arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (169).

2.5.6. Osteokalsin ile İnflamasyon İlişkisi

Osteokalsinin biyosentezinde rol oynayan vitamin K₂, kalsiyumun kemiğe integrasyonunu başlatarak, kalsiyumun damarlara depolanmasını ve LDL-C'nin oksidasyonunu engelleyerek kronik inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozun önlenmesinde önemli rol oynar. Vitamin K₂'nin antiinflamatuvar etkilerinin olduğu bildirilmektedir (170). Dolaşımda vitamin K₂'nin yeterli olup olmadığı serum OK düzeyleri ölçülerek anlaşılabilir. Dolaşımda unkarboksile OK'nin yüksek olması vitamin K₂'nin yetersiz olduğunun göstergesidir. Bu verilere göre indirekt olarak OK'nin de antiinflamatuvar etkileri olduğu ileri sürülebilir (171). Bir çalışmada OK'nin kemik yapıcı fonksiyonları arttığında vitamin K₂'nin gen düzeyinde makrofajlarda nükleer faktör κ B'yi regüle ederek inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (172). Bununla birlikte OK'nin inflamasyondaki rolü ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Gössl ve ark. (173)'ün yaptıkları bir çalışmada koroner ateroskleroza olan hastalarda normal bireylere göre endotelial progenitor hücrelerin OK ekspresyonuna oranının arttığı gösterilmiş, buna göre OK'nin inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozun mekanizmasında rol aldığı ileri sürülmüştür.

Bir çalışmada hemodiyaliz uygulanan hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hemodiyaliz uygulanan grupta serum OK düzeylerinin CRP ve IL-6 ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (174). Romatoid artritli hastalarda

yapılan bir çalışmada serum OK düzeylerinin CRP düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). Pittas ve ark (10) dismetabolik fenotipi olan bireylerde yaptıkları kesitsel çalışmada serum OK'nin serum hs-CRP ve IL-6 düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Poliklinikleri'nde Haziran 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında muayene edilen ve metabolik sendrom olduğu saptanan yaşları 39-71 (55.31 ± 7.0) arasındaki 35 postmenapozal kadın çalışmaya alındı. Herhangi bir nedenle İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, MS kriterlerini taşımayan, yaşları 42-62 arasındaki 16 postmenapozal kadından da kontrol grubu oluşturuldu.

3.1. Hasta Grubu

Metabolik sendromu olduğu saptanan postmenapozal kadınlardan hasta grubu oluşturuldu. Çalışmaya alma kriterleri (IDF 2005 kriterlerine göre):

1. Arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
2. Bel çevresi ≥ 80 cm
3. Serum glukoz düzeyi ≥ 100 mg/dl,
4. Serum TG düzeyi ≥ 150 mg/dl
5. Serum HDL-C düzeyi < 50 mg/dl

Bu kriterlerden en az 3'üne sahip hastalar çalışmaya alındı. Antihiperlipidemik, antihipertansif, antidiyabetik ilaç, insülin kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kemik döngüsünü etkileyen ilaç kullanan ve enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Kontrol Grubu

Hasta grubu ile yaş uyumlu, MS kriterleri taşımayan, ötiroid, kemik döngüsünü etkileyen ilaç kullanmayan, enfeksiyon bulgusu olmayan postmenapozal kadınlardan kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma protokolü için ESOGÜTF Etik Kurul'dan 09.02.2010 tarih ve 2010/166 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmaya alınan bireyler, çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi.

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boy, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günde birkaç kez kalibre edilen bir baskül ile VA ölçüldü. Bireylerin VKİ'leri (VA/boy^2) hesaplandı. Mezura ile bireylerin bel çevresi midaksiller hatta en alt kosta ile iliak krestin superior çizgisi arasından

ölçüldü. Kalça çevresi kalçanın en yüksek düzeyinden santrimetre cinsinden ölçüldü. Bireyler en az 5 dakika süre ile dinlendikten sonra, oturur pozisyonda sağ koldan sfigmomanometre ile oskültasyon metodu ile arteriyel kan basınçları mmHg cinsinden ölçüldü.

Bireylerden en az 10 saatlik açlıktan sonra sabah antekubital venden yaklaşık 10 cc venöz kan örneği alındı. Bu venöz kan örneklerinden hematoloji laboratuvarında western grain yöntemi ile Vacuette SRS 100 cihazında sedimentasyon, clothing metodu ile Beckman Coulter ACL TOP cihazında HemosIL fibrinogen-C XL kiti kullanılarak fibrinojen, mikrobiyoloji laboratuvarında nefelometrik yöntem ile Siemens BN ProSpec cihazında Siemens Cardiophase kiti kullanılarak hsCRP düzeyleri ölçüldü. Biyokimya laboratuvarında TG, LDL-C, HDL-C düzeyleri enzimatik kolorimetrik, kreatinin *Jaffe* (kinetik kolorimetrik), ALP kolorimetrik, albumin immünoturbidimetrik, kalsiyum ve fosfor kolorimetrik endpoint, glukoz enzimatik kolorimetrik yöntemle Roche Hitachi Modüler otoanalizörde; insülin, PTH, C-peptid solid faz *two site* (sekansiyel kemolimunesans enzim immunassay) yöntemiyle Siemens İmmulite 2000 cihazında çalışıldı. İnsülin kullanan diyabetli hastalarda serum insülin ve C-peptid ölçümü, kullanılan ekzojen insülinin etki süresinin bitiminden sonraya denk gelecek şekilde yapıldı. İnsülin direnci varlığını belirlemek için HOMA-IR değerleri hesaplandı. HOMA-IR hesaplanması için glukoz (mg/dl) x insülin (μ U/ml)/405 formülü kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde dual-enerji X ray absorpsiyometri (DXA) ile lumbar vertebralar ve femur boynundan KMD'leri ölçüldü (Hologic 4500 WQDR). T skorları hesaplandı.

Her bireyden serum OK düzeyi için venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen santrifüj tüplerine alındı. Örnekler + 4° C'de, 4000 rpm' de 3 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ESOGÜTF Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda kemolimunesans immünetrik yöntem ile çalışıldı (immulite 2000,SİEMENS)

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS for Windows 16.6 paket program (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Değişkenlerin dağılım formlarının belirlenmesi (Normal dağılıp dağılmadıklarının belirlenmesi) Shapiro

Wilk's testi ile araştırıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test (Bağımsız örneklerde t testi, student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. $P<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'nde Haziran 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında muayene edilen ve MS'u olan 35 postmenapozal kadın hasta grubuna, herhangi bir nedenle İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, MS'u olmayan 16 postmenapozal kadın da kontrol grubuna alınmıştır.

Çalışmaya alınan hasta grubunun yaşları 39-71 (55.31 ± 7.0), kontrol grubunun yaşları 42-62 (52.93 ± 4.76) idi. Gruplar arasında yaşlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubunda 19 hastada Tip 2 DM, 19 hastada osteoporoz, 17 hastada oral antidiyabetik kullanımı (OAD), 7 hastada insülin kullanımı, 11 hastada statin kullanımı mevcuttu. Kontrol grubunda 7 vakada osteoporoz mevcut iken insülin, statin ve OAD kullanımı yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta grubundaki hastaların eşlik eden hastalıkları ve ilaç kullanım durumları.

	<i>N</i>	%
Tip 2 DM	19	%54.3
Osteoporoz	19	%54.3
OAD kullanımı	17	%48.6
İnsülin kullanımı	7	%20
Statin kullanımı	11	%31.4

Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VA, boy, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik KB arasında istatistiksel açıdan önemli derecede fark vardı (sırasıyla p değerleri < 0.001 , < 0.05 , < 0.001 , < 0.001 , < 0.001 , < 0.01 , < 0.001 , < 0.001). Hasta grubunda bel çevresi 103.48 ± 12.84 cm idi. Hasta grubunda sistolik KB değerleri 90-200 mmHg (ort 140 mmHg), diyastolik KB değerleri 50-110 mmHg (ort 90 mmHg) saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ve klinik verileri ile gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik ve klinik verileri.

	<i>Hasta grubu</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>p değeri</i>
Yaş (yıl)*	55.31 ± 7.0	52.93 ± 4.76	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)*	83.95 ± 14.73	67.25 ± 6.70	<0.001
Boy (cm)*	156.17 ± 5.36	160.37 ± 6.84	<0.05
VKİ (kg/m²)*	34.41 ± 6.12	25.73 ± 2.90	<0.001
Bel (cm)*	103.48 ± 12.84	85.25 ± 9.62	<0.001
Kalça (cm)*	116.57 ± 12.72	103.87 ± 7.32	<0.001
Bel / kalça*	0.88 ± 0.07	0.81 ± 0.07	<0.01
Sistolik TA (mmHg)**	140 (90-200)	110 (80-120)	<0.001
Diastolik TA (mmHg)**	90 (50-110)	77.5 (60-90)	<0.001

*: Parametrik veriler ortalama± SD olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test kullanılmıştır.

** : Nonparametrik veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda serum glukoz, insülin, C peptid ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli derecede daha yüksek saptandı (sırasıyla p değerleri <0.001, <0.01, <0.01, <0.01). Kan lipid profiline baktığımızda hasta ve kontrol grubu arasında serum LDL-C düzeyleri arasında önemli bir fark saptanmazken (p>0.05), hasta grubunda serum HDL-C düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük (p<0.001), TG düzeylerinin ise daha yüksek (p<0.001) olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun glukoz, lipid düzeyleri ve böbrek fonksiyonları.

	<i>Hasta grubu</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>p değeri</i>
Glukoz (mg/dl)**	114 (76-308)	90 (76-99)	<0.001
İnsülin (uU/ml)**	11.10 (3.43-130)	6.25 (2.77-18.6)	<0.01
C peptid (ng/ml)**	2.65 (0.26-8.27)	1.69 (1.02-3.34)	<0.01
HOMA IR**	2.86 (0.77-81)	1.38 (0.62-7.33)	<0.01
HDL-c (mg/dl)*	44.42 ± 8.78	56 ± 11.14	<0.001
LDL-c (mg/dl)*	128.20 ± 37.02	129.06 ± 43.97	>0.05
Trigliserid (mg/dl)**	169 (64-681)	94.50 (45-145)	<0.001
Kreatinin (mg/dl)**	0.70 (0.5-1.0)	0.80 (0.7-1.0)	>0.05
Albumin (gr/dl)*	4.61 ± 0.23	4.63 ± 0.27	>0.05

*: Parametrik veriler ortalama± SD olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test kullanılmıştır.

** : Nonparametrik veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri açısından istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmadı (p>0.05). Ayrıca KMD ölçümlerinde de her iki grup arasında bir fark görülmedi (p>0.05). Hasta ve kontrol grubunun kemik biyomarkerlerinin ve KMD ölçümlerinin değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun kemik biyomarkerleri ve KMD verileri.

	<i>Hasta grubu</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>p değeri</i>
Kalsiyum (mg/dl)*	9.58 ± 0.52	9.83 ± 0.48	>0.05
Fosfor (mg/dl)*	3.68 ± 0.49	3.82 ± 0.45	>0.05
Alkale fosfataz (U/L)*	213.17 ± 52.63	187.93 ± 24.89	>0.05
PTH (pg/ml)**	52.60 (29.5-66)	60.95 (35.1-66.9)	>0.05
L1-L4 T skoru*	-1.76 ± 1.7	-1.60 ± 0.89	>0.05
Femur boynu T skoru**	-1.19 (-2.87-1.62)	-1.37 (-2.18-0.31)	>0.05

*: Parametrik veriler ortalama± SD olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test kullanılmıştır.

** : Nonparametrik veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

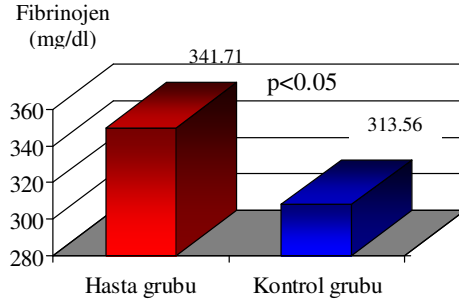
Hasta grubunda inflamasyon markerleri değerlendirildiğinde fibrinojen düzeyleri 341.71 ± 47.53 mg/dl, sedimentasyon 15 mm/saat (6-45), hsCRP düzeyleri 5.07 mg/L (0-38) saptandı, bu değerler kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli derecede daha yüksekti (p değerleri sırasıyla <0.05, <0.05, <0.01) (Tablo 4.5, Şekil 4.1- 4.2- 4.3).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun inflamasyon markerleri.

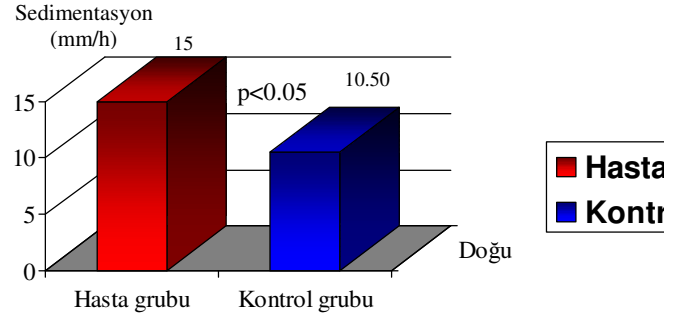
	<i>Hasta grubu</i>	<i>Kontrol grubu</i>	<i>p değeri</i>
Fibrinojen (mg/dl)*	341.71 ± 47.53	313.56 ± 40.18	<0.05
Sedimentasyon (mm/hr)**	15 (6-45)	10.50 (2-22)	<0.05
hsCRP (mg/L)**	5.07 (0-38)	0 (0-6.21)	<0.01

*: Parametrik veriler ortalama± SD olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Independent samples t test kullanılmıştır.

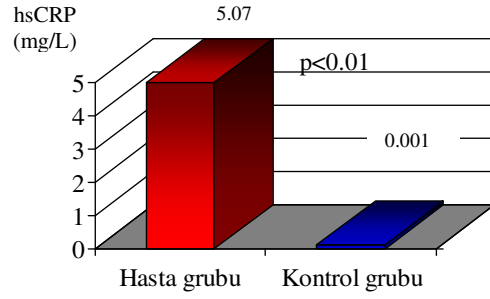
** : Nonparametrik veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir, gruplararası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda fibrinojen düzeyleri.



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunda sedimentasyon düzeyleri.

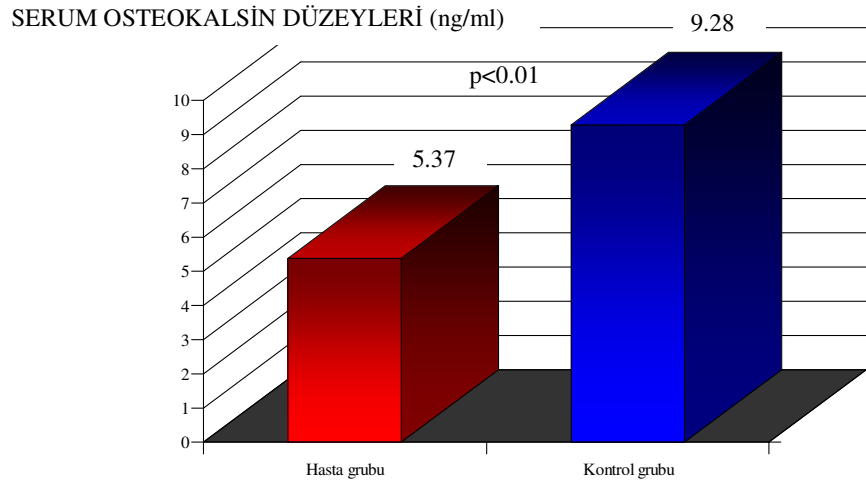


Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda hsCRP düzeyleri.

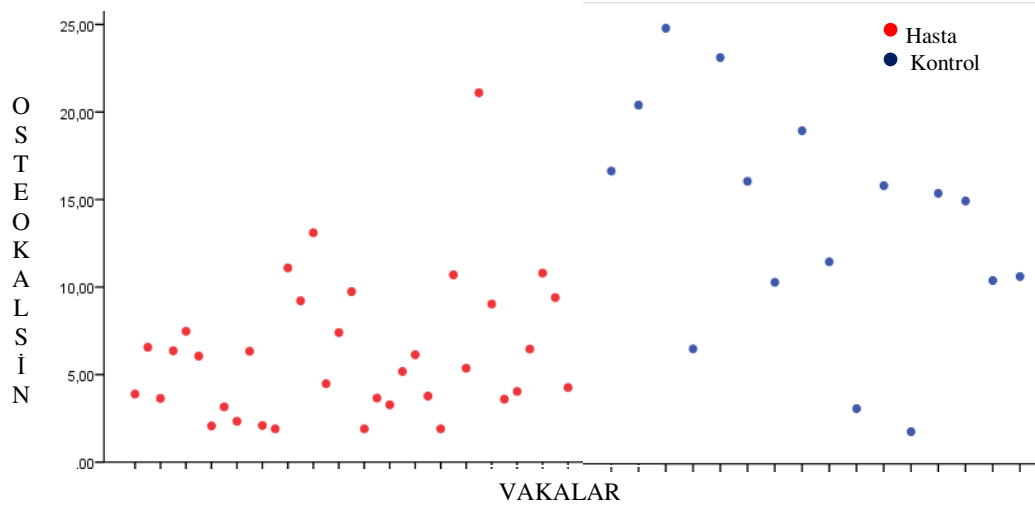
Serum OK düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan belirgin derecede düşüktü (median OK düzeyi hasta grubunda 5.37 ng/ml, kontrol grubunda 9.28 ng/ml, $p < 0.01$) (Tablo 4.6, Şekil 4.4, Şekil 4.5).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunun serum osteokalsin düzeyleri.

	<i>Hasta grubu Median (min-maks.)</i>	<i>Kontrol grubu Median (min-maks.)</i>	<i>p değeri</i>
Osteokalsin (ng/ml)	5.37 (1.9-21.1)	9.28 (2.88-13.9)	<0.01



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında serum OK median değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.5. Serum OK düzeylerinin vakalara göre dağılımı.

Hasta grubunda serum OK düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve KB değerleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda serum OK düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.509$, $p<0.05$). Diğer parametrelerin hiçbirleriyle serum OK arasında bir

ilişki gösterilemedi. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan vakalar birlikte ele alındığında serum OK düzeyleri ile VA ($r=-0.283$, $p<0.05$), VKİ ($r=-0.333$, $p<0.05$), bel/kalça oranı ($r=-0.293$, $p<0.05$) arasında negatif bir ilişki görüldü (Tablo 4.7).

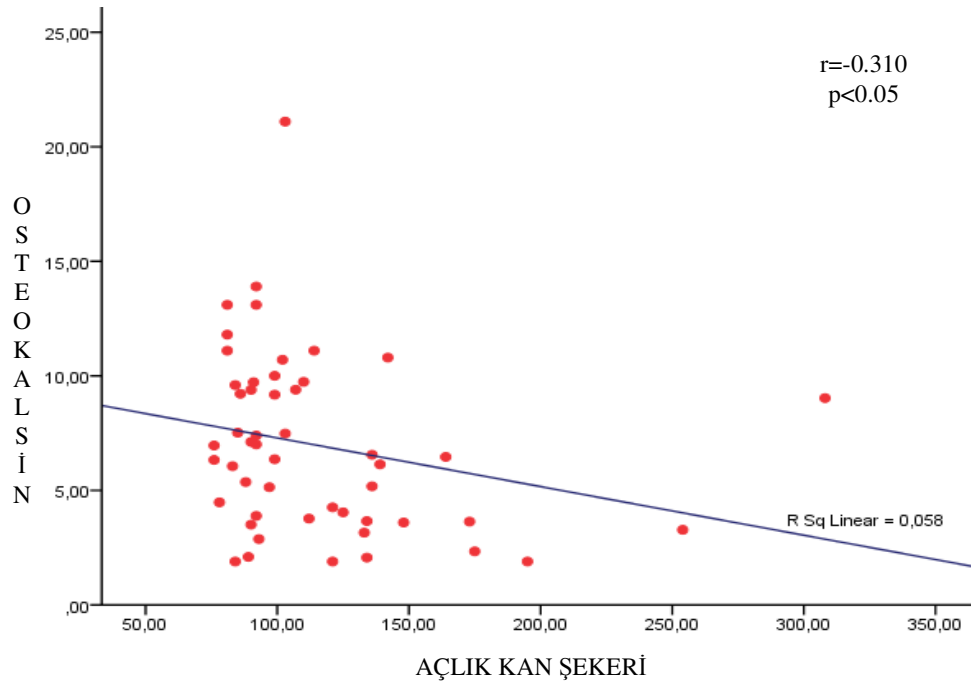
Tablo 4.7. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol gruplarında serum OK düzeylerinin antropometrik veriler ve kan basıncı değerleriyle ilişkisi.

	Serum osteokalsin düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol Grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	0.263	>0.05	-0.509	<0.05	0.010	>0.05
Vücut ağırlığı	-0.050	>0.05	-0.259	>0.05	-0.283	<0.05
Boy	0.124	>0.05	-0.342	>0.05	0.129	>0.05
VKİ	-0.135	>0.05	-0.06	>0.05	-0.333	<0.05
Bel	-0.099	>0.05	0.250	>0.05	-0.261	>0.05
Kalça	0.063	>0.05	0.297	>0.05	-0.100	>0.05
Bel / kalça	-0.233	>0.05	0.086	>0.05	-0.293	<0.05
Sistolik TA	0.027	>0.05	0.085	>0.05	-0.193	>0.05
Diyastolik TA	0.161	>0.05	0.391	>0.05	-0.056	>0.05

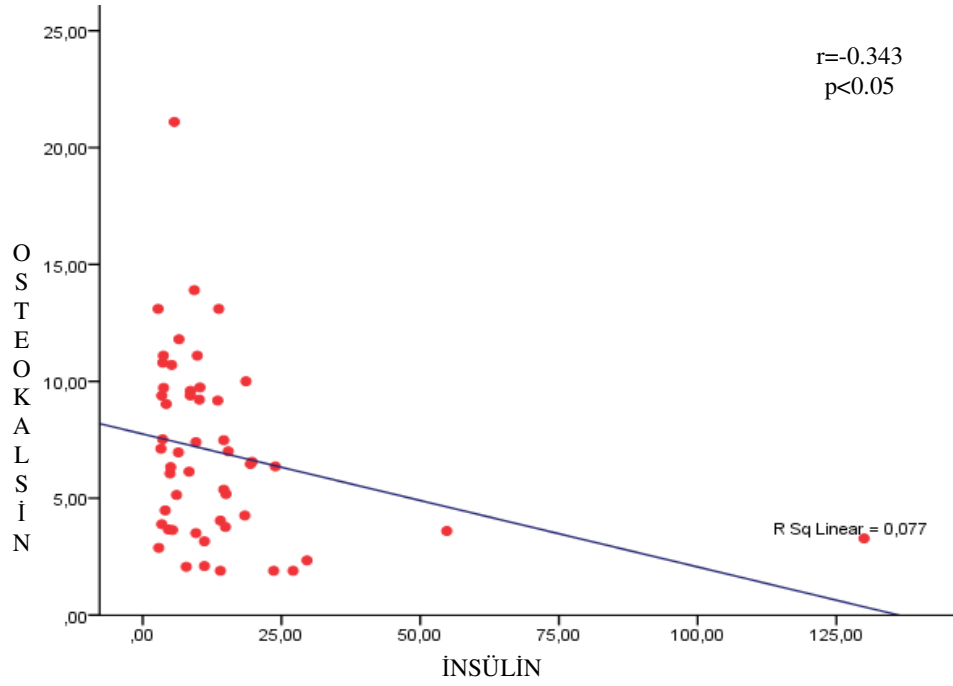
Hasta grubunda kan glukozu, lipid profili, böbrek fonksiyon testleri ile serum OK arasında herhangi bir ilişki saptanmazken HOMA-IR ve insülin düzeyleriyle negatif korele olduğu görüldü (sırasıyla $r=-0.386$, $p<0.05$; $r=-0.359$, $p<0.05$). Kontrol grubunda serum OK düzeyleriyle glukoz metabolizması parametreleri, lipid profili ve böbrek fonksiyon testleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunu oluşturan vakalar birlikte ele alındığında serum OK düzeyleri ile açlık kan glukozu ($r=-0.310$, $p<0.05$), insülin ($r=-0.343$, $p<0.05$), HOMA-IR ($r=-0.384$, $p<0.01$) değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.8, Şekil 4.6- 4.7- 4.8).

Tablo 4.8. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol gruplarında serum OK düzeylerinin glukoz metabolizması, lipidler ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi.

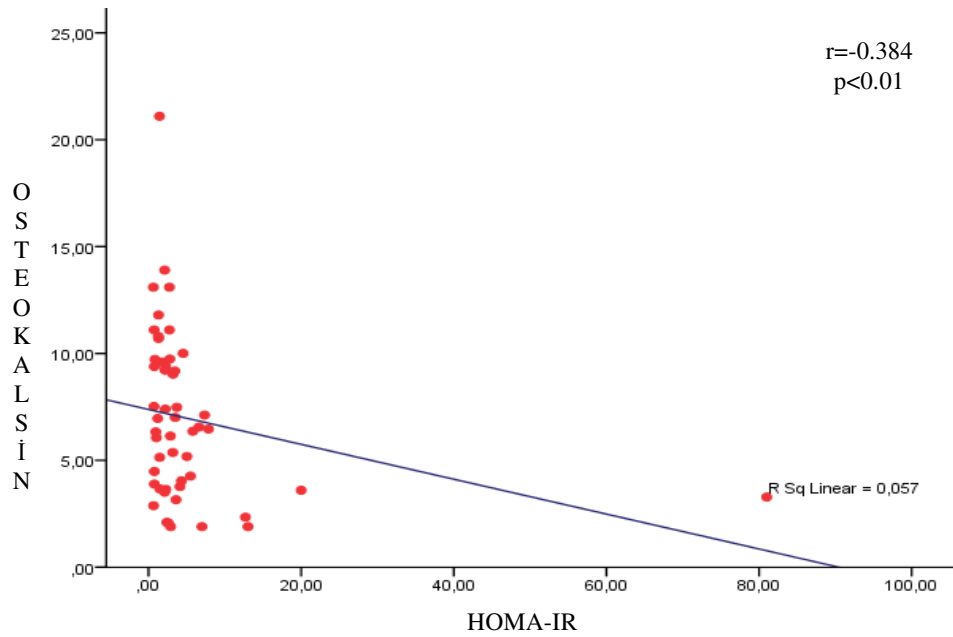
	Serum osteokalsin düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Glukoz	-0.253	>0.05	-0.112	>0.05	-0.310	<0.05
İnsülin	-0.359	<0.05	0.038	>0.05	-0.343	<0.05
C peptid	-0.122	>0.05	-0.133	>0.05	-0.230	>0.05
HOMA IR	-0.386	<0.05	-0.090	>0.05	-0.384	<0.01
HDL-c	0.028	>0.05	0.241	>0.05	0.262	>0.05
LDL-c	0.147	>0.05	0.036	>0.05	0.153	>0.05
Trigliserid	-0.044	>0.05	-0.222	>0.05	-0.236	>0.05
Kreatinin	-0.059	>0.05	-0.224	>0.05	0.016	>0.05
Albumin	0.223	>0.05	0.101	>0.05	0.058	>0.05



Şekil 4.6. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile glukoz arasındaki ilişki.



Şekil 4.7. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile insülin arasındaki ilişki.



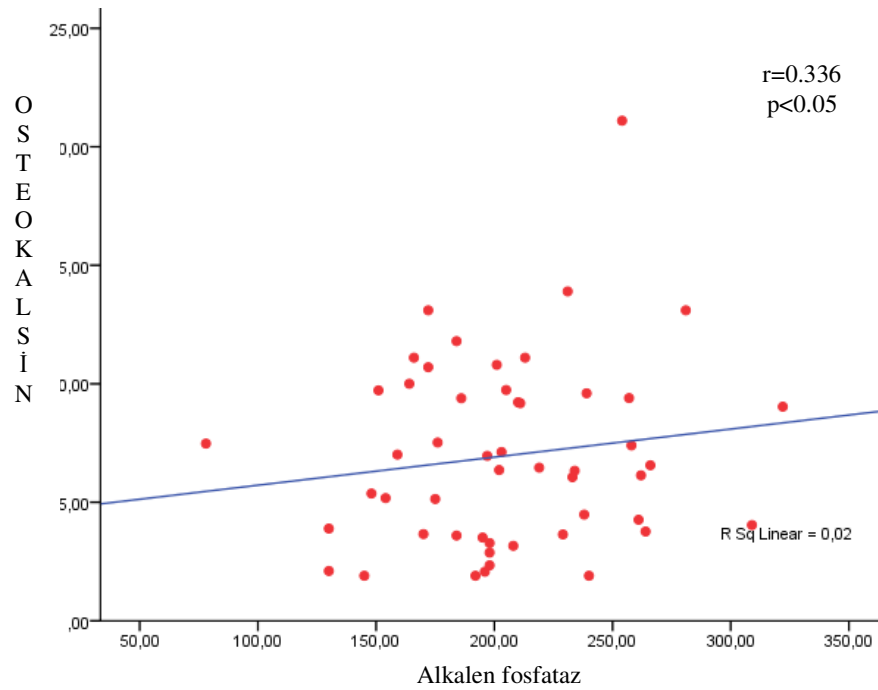
Şekil 4.8. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile HOMA-IR arasındaki ilişki.

Hasta grubunda kemik biyomarkerlerinden ALP ile serum OK arasında pozitif bir ilişki varken ($r=0.336$, $p<0.05$), diğer biyomarkerlarla herhangi bir ilişki bulunmadı. Kontrol grubunda ve hasta+kontrol grubunda ise serum OK düzeyleri ile hiçbir kemik biyomarkeri ve KMD ölçüm değerleri arasında bir ilişki gösterilemedi ($p>0.05$) (Tablo 4.9, Şekil 4.9).

Tablo 4.9. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda serum OK düzeylerinin kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleriyle ilişkisi.

	Serum osteokalsin düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Kalsiyum	-0.068	>0.05	-0.118	>0.05	-0.018	>0.05
Fosfor	-0.133	>0.05	0.175	>0.05	-0.023	>0.05
ALP	0.336	<0.05	0.043	>0.05	0.102	>0.05
PTH	0.044	>0.05	0.210	>0.05	0.093	>0.05
L1-L4 T skoru	0.105	>0.05	-0.168	>0.05	0.068	>0.05
F B* T skoru	-0.051	>0.05	0.187	>0.05	-0.008	>0.05

*: Femur boynu



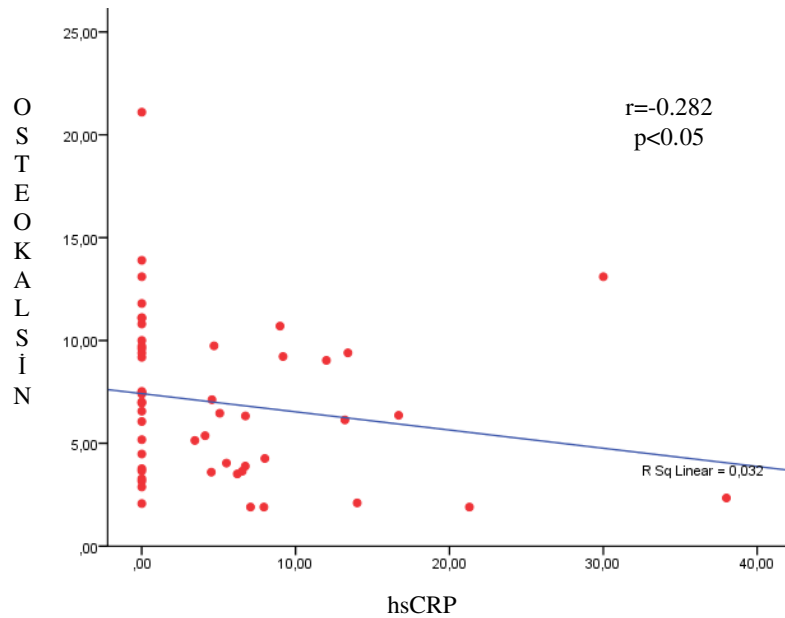
Şekil 4.9. Hasta grubunda osteokalsin ile alkalen fosfataz arasındaki ilişki.

Hasta grubu osteoporozu olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırıldığında her iki grup arasında serum OK düzeyleri istatistiksel açıdan farklı saptanmadı ($p>0.05$). Yine bu her iki grupta serum OK düzeyleri ile kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi.

Hasta grubunda serum OK düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte hem kontrol hem de hasta+kontrol grubunda serum OK düzeyleriyle hsCRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.505$, $p<0.05$; $r=-0.283$, $p<0.05$) (Tablo 4.10, Şekil 4.10).

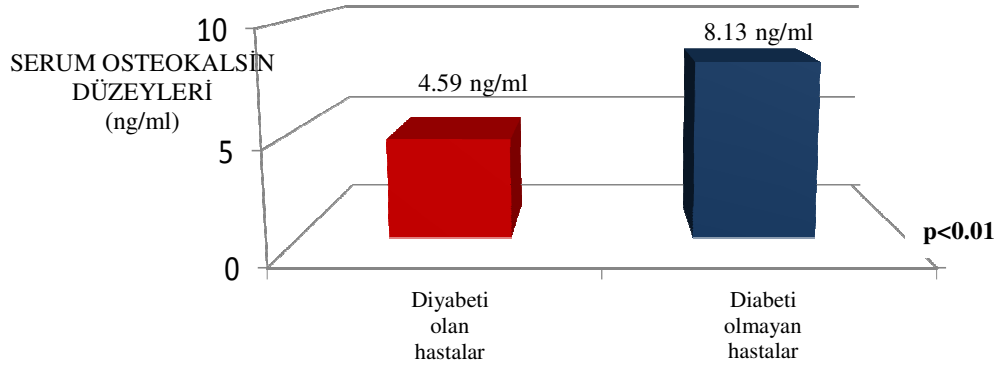
Tablo 4.10. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda serum OK düzeylerinin inflamasyon parametreleriyle ilişkisi.

	Serum osteokalsin düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Fibrinojen	-0.012	>0.05	-0.085	>0.05	-0.135	>0.05
Sedimentasyon	-0.085	>0.05	0.283	>0.05	-0.131	>0.05
hsCRP	-0.074	>0.05	-0.505	<0.05	-0.283	<0.05



Şekil 4.10. Hasta+kontrol grubunda osteokalsin ile hsCRP arasındaki ilişki.

Hasta grubunda diyabeti olan ve olmayan vakaların serum OK düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli derecede farklılık mevcuttu ($p<0.01$). Diyabeti olan vakalarda serum OK düzeyleri daha düşük saptandı. Ortalama serum OK düzeyleri diyabeti olan vakalarda 4.59 ± 2.47 ng/ml, diyabeti olmayan vakalarda 8.13 ± 4.65 ng/ml idi (Şekil 4.11).

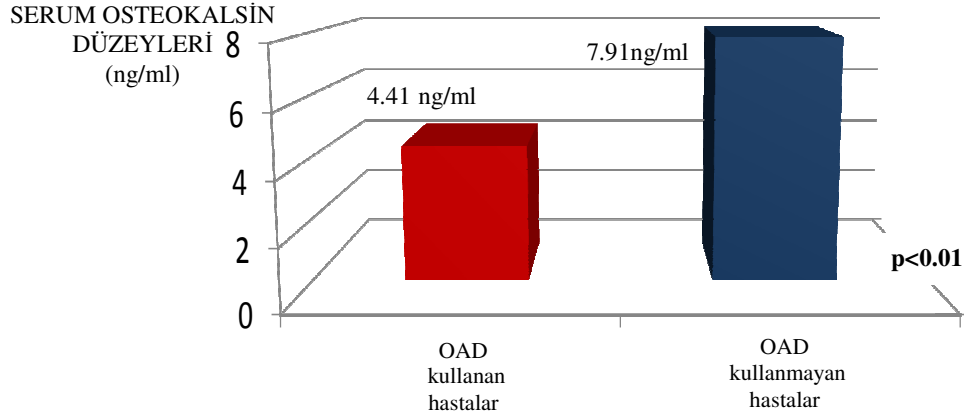


Şekil 4.11. Hasta grubunda diyabeti olan ve olmayan vakaların ortalama serum OK düzeylerinin karşılaştırılması.

HOMA-IR değeri ≤ 2.7 olan ve > 2.7 olan hastalarda serum OK değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hasta grubunda statin ve insülin kullanan ve kullanmayan vakaların serum OK düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunda OAD kullanan ve kullanmayan vakaların serum OK düzeyleri arasında istatistiksel açıdan belirgin fark vardı. Ortalama serum OK düzeyleri OAD kullananlarda 4.41 ± 2.4 ng/ml, OAD kullanmayanlarda 7.91 ± 4.5 ng/ml idi ($p<0.01$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Hasta grubunda OAD kullanan ve kullanmayan vakaların ortalama serum OK düzeylerinin karşılaştırılması.

Eşlik eden hastalıklara ve ilaç kullanım durumlarına göre gruplandırılan hastaların serum OK düzeyleri Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hasta grubunda alt gruplara göre serum OK düzeyleri.

	Serum osteokalsin düzeyleri (ng/ml)		p değeri
	Var	Yok	
Osteoporoz	4.26 (1.9-21.1)	6.34 (1.9-13.1)	p>0.05
Tip 2 DM	4.59±2.47	8.13±4.65	p<0.01
İnsülin direnci	5.55 ± 3.13	7.20 ± 5.0	p>0.05
OAD kullanımı	4.41 ± 2.4	7.91 ± 4.5	p<0.01
İnsülin kullanımı	4,51 ± 3.28	6.63 ± 4.10	p>0.05
Statin kullanımı	5 ± 2.65	6.76 ± 4.42	p>0.05

İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR’nin diğer parametrelerle ilişkisine baktığımızda hasta grubunda HOMA-IR ile bel/kalça oranı ($r=0.358$, $p<0.05$), serum glukoz ($r=0.599$, $p<0.001$), insülin ($r=0.918$, $p <0.001$), C peptid ($r=0.505$, $p<0.05$) düzeyleri arasında pozitif; HDL-C düzeyleri arasında ise negatif ($r=-0.382$, $p<0.05$) korelasyon mevcuttu. Kontrol grubunda HOMA-IR değerleri ile

serum TG ($r=0.533$, $p<0.05$), insülin ($r=0.715$, $p<0.01$), C peptid ($r=0.850$, $p<0.001$) düzeyleri arasında pozitif, femur boynu T skoru değerleri ile negatif ($r=-0.582$, $p<0.05$) bir ilişki saptandı. Hasta+kontrol grubu birlikte ele alındığında ise HOMA-IR değerleri ile VKİ ($r=0.496$, $p<0.001$), bel çevresi ($r=0.449$, $p<0.001$), bel/kalça oranı ($r=0.450$, $p<0.001$), VA ($r=0.489$, $p<0.001$), serum glukoz ($r=0.614$, $p<0.001$), insülin ($r=0.856$, $p<0.001$), C peptid ($r=0.653$, $p<0.001$), TG ($r=0.364$, $p<0.01$), hsCRP ($r=0.328$, $p<0.05$), fibrinojen ($r=0.301$, $p<0.05$) düzeyleri ile pozitif, HDL-C düzeyleri ile negatif ($r=-0.431$, $p<0.01$) bir korelasyon saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda HOMA-IR değerlerinin diğer parametreler ile ilişkisi.

	HOMA-IR değerleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0.195	>0.05	0.124	>0.05	-0.036	>0.05
Vücut ağırlığı	0.250	>0.05	-0.165	>0.05	0.489	<0.001
Boy	-0.068	>0.05	0.367	>0.05	-0.191	>0.05
VKİ	0.284	>0.05	0.274	>0.05	0.496	<0.001
Bel	0.263	>0.05	0.202	>0.05	0.449	<0.001
Kalça	0.097	>0.05	-0.127	>0.05	0.236	>0.05
Bel / kalça	0.358	<0.05	0.443	>0.05	0.450	<0.001
Sistolik TA	-0.113	>0.05	0.009	>0.05	0.185	>0.05
Diyastolik TA	-0.209	>0.05	0.109	>0.05	0.112	>0.05
Glukoz	0.599	<0.001	0.276	>0.05	0.614	<0.001
İnsülin	0.918	<0.001	0.715	<0.01	0.856	<0.001
C peptid	0.505	<0.05	0.850	<0.001	0.653	<0.001
HDL-C	-0.382	<0.05	-0.255	>0.05	-0.431	<0.01
LDL-C	0.093	>0.05	0.050	>0.05	0.123	>0.05
Trigliserid	0.079	>0.05	0.533	<0.05	0.364	<0.01
Kreatinin	0.226	>0.05	-0.005	>0.05	0.049	>0.05
Albumin	-0.047	>0.05	0.393	>0.05	0.082	>0.05
Kalsiyum	0.262	>0.05	-0.205	>0.05	0.018	>0.05
Fosfor	0.199	>0.05	0.071	>0.05	0.070	>0.05
ALP	0.009	>0.05	0.188	>0.05	0.178	>0.05
PTH	-0.167	>0.05	0.176	>0.05	-0.005	>0.05
L1-L4	-0.092	>0.05	-0.202	>0.05	-0.099	>0.05
Femur Boynu	0.057	>0.05	-0.582	<0.05	-0.126	>0.05
Fibrinojen	0.225	>0.05	-0.021	>0.05	0.301	<0.05
Sedimentasyon	0.183	>0.05	-0.154	>0.05	0.247	>0.05
hsCRP	0.152	>0.05	0.410	>0.05	0.328	<0.05

İnflamasyon markerlerini değerlendirdiğimizde hasta grubunda fibrinojen ile VA ($r=0.450$, $p<0.01$), VKİ ($r=0.391$, $p<0.05$), bel çevresi ($r=0.453$, $p<0.01$) ve kalça çevresi ($r=0.483$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Kontrol grubunda fibrinojen düzeyleri ile diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Hasta+kontrol grubunda ise fibrinojen ile VKİ ($r=0.411$, $p<0.01$), bel çevresi ($r=0.421$, $p<0.01$) arasında pozitif bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 4.13, 4.14, 4.15).

Tablo 4.13. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda fibrinojen düzeylerinin antropometrik veriler ve kan basıncı değerleriyle ilişkisi.

	Fibrinojen düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0.216	>0.05	0.016	>0.05	-0.070	>0.05
Vücut ağırlığı	0.450	<0.01	0.196	>0.05	0.525	>0.05
Boy	0.192	>0.05	-0.114	>0.05	-0.038	>0.05
VKİ	0.391	<0.05	-0.171	>0.05	0.411	<0.01
Bel	0.453	<0.01	-0.111	>0.05	0.421	<0.01
Kalça	0.483	<0.01	-0.156	>0.05	0.430	>0.05
Bel / kalça	0.019	>0.05	-0.139	>0.05	0.158	>0.05
Sistolik TA	0.061	>0.05	-0.019	>0.05	0.205	>0.05
Diyastolik TA	0.027	>0.05	-0.447	>0.05	0.084	>0.05

Tablo 4.14. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda fibrinojen düzeylerinin glukoz metabolizması, lipidler ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi.

	Fibrinojen düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Glukoz	0.140	>0.05	-0.094	>0.05	0.193	>0.05
İnsülin	0.220	>0.05	-0.268	>0.05	0.165	>0.05
C peptid	0.197	>0.05	-0.063	>0.05	0.197	>0.05
HOMA IR	0.225	>0.05	-0.021	>0.05	0.301	>0.05
HDL-C	-0.115	>0.05	-0.191	>0.05	-0.212	>0.05
LDL-C	0.121	>0.05	0.099	>0.05	0.201	>0.05
Trigliserid	0.066	>0.05	0.373	>0.05	0.261	>0.05
Kreatinin	0.226	>0.05	-0.022	>0.05	-0.218	>0.05
Albumin	-0.083	>0.05	-0.106	>0.05	-0.072	>0.05

Tablo 4.15. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda fibrinojen düzeylerinin kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleriyle ilişkisi.

	Fibrinojen düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Kalsiyum	-0.004	>0.05	-0.114	>0.05	-0.038	>0.05
Fosfor	0.265	>0.05	0.268	>0.05	0.255	>0.05
ALP	0.216	>0.05	-0.188	>0.05	0.248	>0.05
PTH	-0.244	>0.05	-0.164	>0.05	-0.215	>0.05
L1-L4 T skoru	0.011	>0.05	-0.187	>0.05	-0.052	>0.05
F B* T skoru	-0.038	>0.05	-0.048	>0.05	-0.029	>0.05

*: Femur boynu

Hasta grubunda sedimentasyon değerleri ile bel çevresi, fibrinojen ve hsCRP düzeyleri arasında pozitif (sırasıyla $r=0.355$, $p<0.05$, $r=0.473$, $r=0.430$, $p<0.01$) korelasyon saptandı. Kontrol grubunda sedimentasyon değerleri ile kalça çevresi arasında pozitif ($r=0.606$, $p<0.05$), boy ile negatif ($r=-0.602$, $p<0.05$) bir ilişki olduğu görüldü. Hasta+kontrol grubunda ise sedimentasyon değerleri ile VA ($r= 0.340$, $p<0.05$), VKİ ($r= 0.415$, $p<0.01$), bel çevresi ($r= 0.442$, $p<0.001$), kalça çevresi ($r= 0.371$, $p<0.05$), bel/kalça oranı ($r= 0.277$, $p<0.05$), serum glukoz ($r= 0.277$, $p<0.05$), fibrinojen ($r= 0.445$, $p<0.001$) ve hsCRP ($r= 0.376$, $p<0.01$) düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu belirlendi (Tablo 4.16, 4.17). Grupların hiçbirinde sedimentasyon düzeyleriyle kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.16. Hasta, kontrol ve hasta + kontrol gruplarında sedimentasyon düzeylerinin antropometrik veriler, KB değerleri ve diğer inflamasyon parametreleri ile ilişkisi

	Sedimentasyon düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0.171	>0.05	0.271	>0.05	0.003	>0.05
Vücut ağırlığı	0.255	>0.05	0.065	>0.05	0.340	<0.05
Boy	-0.053	>0.05	-0.602	<0.05	-0.281	<0.05
VKİ	0.293	>0.05	0.488	>0.05	0.415	<0.01
Bel	0.355	<0.05	0.304	>0.05	0.442	<0.001
Kalça	0.344	>0.05	0.606	<0.05	0.371	<0.05
Bel / kalça	0.241	>0.05	-0.192	>0.05	0.277	<0.05
Sistolik TA	0.122	>0.05	-0.094	>0.05	0.204	>0.05
Diastolik TA	0.040	>0.05	0.190	>0.05	0.191	>0.05
Fibrinojen	0.473	<0.01	0.127	>0.05	0.445	<0.01
hsCRP	0.430	<0.01	-0.318	>0.05	0.376	<0.01

Tablo 4.17. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol grubunda sedimentasyon düzeylerinin glukoz metabolizması, lipidler ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi.

	Sedimentasyon düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Glukoz	0.136	>0.05	0.194	>0.05	0.277	<0.05
İnsülin	0.178	>0.05	-0.252	>0.05	0.191	>0.05
C peptid	0.052	>0.05	-0.136	>0.05	0.108	>0.05
HOMA IR	0.183	>0.05	-0.154	>0.05	0.247	>0.05
HDL-C	0.061	>0.05	0.481	>0.05	-0.021	>0.05
LDL-C	-0.065	>0.05	0.315	>0.05	0.040	>0.05
Trigliserid	-0.050	>0.05	0.122	>0.05	0.148	>0.05
Kreatinin	-0.062	>0.05	-0.213	>0.05	-0.145	>0.05
Albumin	-0.028	>0.05	-0.404	>0.05	-0.132	>0.05

Hasta grubunda hsCRP düzeyleri ile yaş arasında negatif ($r = -0.455$, $p < 0.01$), sedimentasyon düzeyleri ile arasında pozitif ($r = 0.43$, $p < 0.01$) korelasyon mevcuttu (Tablo 4.18, 4.16). Kontrol grubunda hsCRP düzeyleri ile serum HDL-C ve OK düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r = -0.584$, $p < 0.01$; $r = -0.505$,

p<0.05) (Tablo 4.19, 4.10). Hasta+kontrol grubunda ise hsCRP düzeyleri ile VA (r= 0.435, p<0.001), VKİ (r= 0.460, p<0.001), bel çevresi (r= 0.419, p<0.01), kalça çevresi (r= 0.325, p<0.05), bel/kalça oranı (r= 0.321, p<0.05), sistolik KB (r= 0.297, p<0.05), diyastolik KB (r= 0.327, p<0.05), HOMA-IR (r= 0.328, p<0.05), TG (r= 0.494, p<0.001), fibrinojen (r= 0.390, p<0.01), sedimantasyon (r= 0.376, p<0.01) düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu görüldü; serum HDL-C ve OK düzeyleri ile arasında ise negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r= -0.452, p<0.001; r= -0.283, p<0.05) (Tablo 4.18, 4.19, 4.10). Grupların hiçbirinde hsCRP düzeyleriyle kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.18. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol gruplarında hsCRP düzeylerinin antropometrik veriler, KB değerleri ve diğer inflamasyon parametreleri ile ilişkisi

	hsCRP düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0.455	<0.01	0.277	>0.05	-0.221	>0.05
Vücut ağırlığı	0.252	>0.05	0.445	>0.05	0.435	<0.001
Boy	0.087	>0.05	0.850	>0.05	-0.154	>0.05
VKİ	0.332	>0.05	-0.043	>0.05	0.460	<0.001
Bel	0.289	>0.05	0.065	>0.05	0.419	<0.01
Kalça	0.236	>0.05	-0.318	>0.05	0.325	<0.05
Bel / kalça	0.102	>0.05	0.350	>0.05	0.321	<0.05
Sistolik TA	0.086	>0.05	0.091	>0.05	0.297	<0.05
Diyastolik TA	0.229	>0.05	-0.353	>0.05	0.327	<0.05
Fibrinojen	0.317	>0.05	0.311	>0.05	0.390	<0.01
Sedim	0.430	<0.01	-0.318	>0.05	0.376	<0.01

Tablo 4.19. Hasta, kontrol ve hasta+kontrol gruplarında hsCRP düzeylerinin glukoz metabolizması, lipidler ve böbrek fonksiyon testleri ile ilişkisi.

	hsCRP düzeyleri					
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Hasta+ Kontrol grubu	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Glukoz	-0.034	>0.05	0.057	>0.05	0.159	>0.05
İnsülin	0.177	>0.05	-0.030	>0.05	0.269	>0.05
C peptid	-0.008	>0.05	0.332	>0.05	0.173	>0.05
HOMA IR	0.152	>0.05	0.410	>0.05	0.328	<0.05
HDL-C	-0.159	>0.05	-0.584	<0.01	-0.452	<0.001
LDL-C	0.127	>0.05	-0.246	>0.05	0.002	>0.05
Trigliserid	0.257	>0.05	0.496	>0.05	0.494	<0.001
Kreatinin	0.037	>0.05	-0.172	>0.05	-0.136	>0.05
Albumin	-0.114	>0.05	0.179	>0.05	-0.089	>0.05

Hasta grubunda osteoporozu olan ve olmayanlar arasında kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). L1-L4 ve femur boynu T skorları arasında belirgin fark mevcuttu ($p<0.001$). Osteoporozu olan grupta L1-L4 ve femur boynu T skoru osteoporozu olmayan gruba göre daha düşük saptandı. Tüm gruba bakıldığında benzer sonuçlar bulundu.

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, günümüzde obezitenin de artmasıyla gittikçe daha fazla önem kazanan kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu inflamatuvar süreçte büyük oranda yağ dokusu rol almakla birlikte yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda iskeletin de kemik kaynaklı bir protein olan OK aracılığıyla bu sürece katkısının olduğu bildirilmektedir (9, 10, 11).

İnvitro çalışmalarda vahşi tip farelerden izole edilen pankreas β hücreleri osteoblastlarla kültüre edildiğinde insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiş, buna göre dolaşımda bulunan osteoblast kaynaklı bir faktörün pankreas β hücre fonksiyonunu düzenlediği ileri sürülmüştür (176). Lee ve ark. (12) OK kodlayan genleri olmayan farelerde glukoz intoleransı geliştiğini, insülin sekresyonunun bozulduğunu ve insülin direncinin meydana geldiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında farelere rekombinant OK verdiklerinde insülin sekresyonunun arttığını saptamışlardır (161). Buna göre OK'nin azalması durumunda insülin direncinin artması beklenir. MS, insülin direnci sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Bizim çalışmamızda MS'ü olan postmenapozal kadınlarda MS olmayanlara göre serum OK düzeyleri belirgin derecede düşük saptanmıştır (median OK düzeyi hasta grubunda 5.37 ng/ml, kontrol grubunda 9.28 ng/ml, $p<0.01$). Literatürde insülin direncinin patogenezinde yer aldığı farklı klinik durumlarda serum OK düzeylerinin nasıl değiştiğine dair yapılmış az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Im ve ark. (11) serum OK düzeylerini Tip 2 DM'li hastalarda DM'li olmayanlara göre daha düşük saptamışlardır. Tip 2 DM'li hastalarda yapılan birkaç çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir (9, 140, 166). Bizim çalışmamızda da MS'li hasta grubu tip 2 DM varlığına göre alt gruplara ayrıldığında tip 2 DM'li olanlarda olmayanlara göre serum OK düzeyleri daha düşük saptanmıştır (ortalama serum OK düzeyleri diyabeti olan vakalarda 4.59 ± 2.47 ng/ml, diyabeti olmayan vakalarda 8.13 ± 4.65 ng/ml, $p<0.01$). İnsülin direncinin patogenezinde merkezi rol oynadığı PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada normal bireylere göre serum OK düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (178). MS'li hastalarda yapılan az sayıda çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde normal bireylere göre serum OK düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (10). Literatürde bildirilen bu veriler ve

bizim bulgularımız ışığında insanlarda insülin direncine yol açan farklı klinik durumlarda serum OK düzeylerinin normal bireylere göre düşük olduğu söylenebilir.

Deneysel ve klinik çalışmalar OK'nin metabolizmasında böbreklerin rol aldığını bildirmektedir (178). Üremik hastalarda dolaşımdaki OK düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (179). Bizim çalışmamızdaki hastalarda anormal böbrek fonksiyonuna ait bulgu saptanmamıştır. Bu yüzden hasta grubumuzdaki serum OK düzeylerindeki azalma direkt olarak MS'nin varlığına bağlanabilir.

Hastalarımızda serum OK düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmasına rağmen OK gibi bir kemik formasyon belirteci olan ALP düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. İn vitro çalışmalarda kronik hipergliseminin OK ekspresyonu ve hücrel kalsiyum alımını azalttığı; ALP ekspresyonu ve aktivitesini ise arttırdığı bildirilmiştir (180). Bizim çalışmamızda serum OK düzeylerinin serum ALP düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermesine rağmen serum ALP düzeylerinde gruplar arasında farklılık olmaması iskeletin MS'de spesifik olarak OK aracılığıyla rol aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda serum OK düzeyleriyle HOMA-IR ve açlık insülin düzeyleri gibi insülin direnci parametreleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan vakalar birlikte ele alındığında serum OK düzeyleri ile açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Yakın zamanda Pittas ve ark. (10)' nın 445 yaşlı birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada hem Tip 2 DM'li olan hem de olmayan bireylerde serum OK düzeylerinin açlık plazma glukozu ve insülini ve HOMA-IR düzeyleriyle ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. İnsülin direncinin belirleyicilerinden biri olan HOMA-IR'nin serum OK düzeyleriyle ilişkisini değerlendiren ilk çalışma olma özelliğine sahip bu çalışmada bu ters ilişkinin adiponektin sekresyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Obez çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada serum OK düzeylerinin HOMA-IR ile önemli derecede negatif korelasyonu olduğu, bu çocukların diyet ve egzersiz tedavisiyle bir yıllık takiplerinde OK'deki değişikliklerin HOMA-IR ile ters ilişki gösterdiği saptanmıştır (181). Yaşlı bireyler üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada ise üç yıllık bir takipte düşük unkarboksile OK düzeyleriyle yüksek HOMA-IR düzeylerinin ilişkili olmadığı gösterilmiş, ancak total ve karboksile OK'nin en düşük olduğu düzeylerde HOMA-

IR'nin en yüksek olduğu saptanmış ve bazal karboksile OK düzeyleriyle HOMA-IR'deki üç yıllık değişikliklerin ters ilişkili olduğu saptanmıştır (182). Zhou ve ark. (166) ise yeni tanı almış tip 2 DM'li Çinli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında serum OK düzeyleri ile açlık plazma glukozu arasında negatif bir korelasyon saptarken OK ile HOMA-IR arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır; normalde insülin direnciyle OK arasında negatif yönde bir ilişki beklenirken bu araştırmacılar mevcut bulgularını, insülin duyarlılığı ve pankreas β hücre fonksiyonunda etnik farklılıklar olması ve çalışmalarına aldıkları hastalarının VKİ'lerinin diğer çalışmalardaki bireylerin VKİ'lerine göre daha düşük olmasıyla açıklamışlardır. Yakın zamanda yapılan birkaç çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde MS'li hastalarda serum OK düzeyleri ile açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (183, 184). Bizim bulgularımız, daha önce hayvan deneylerinde varlığı kanıtlanan glukoz metabolizması ve insülin direnci ile OK arasındaki ilişkinin insanlarda da olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda serum OK düzeyleriyle endojen insülin sekresyonunun bir belirleyicisi olan açlık serum C peptid düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, çalışmamızdaki hastaların insülin sekresyonunu etkileyen OAD ve ekzojen insülin gibi bazı tedavileri almalarına bağlı olabilir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Kanazawa ve ark. (9) da Tip 2 DM'li hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum OK düzeyleri ile açlık C peptid düzeyleri arasında ilişki bulamamışlardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu birlikte ele alındığında serum OK düzeyleri ile açlık plazma glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR arasında ilişki saptanırken sadece MS'li hastalar değerlendirildiğinde serum OK düzeyleri ile açlık plazma glukoz düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Buna göre serum glukoz düzeylerinin insülin direnci parametrelerinden bağımsız bir şekilde serum OK düzeyleriyle ilişkili olduğu ileri sürülebilir. Ferron ve ark. (185) yaptıkları çalışmalarında metabolik fenotipte OK'nin glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin unkarboksile formu aracılığıyla meydana geldiğini bildirmişlerdir. Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda OK'nin hem unkarboksile hem de karboksile formlarının bazal ve insülinle uyarılmış glukoz transportunu arttırdığı, ancak karboksile OK'nin etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (168). Birkaç klinik

çalışmada ise OK'nin karboksile ve unkarboksile formlarının insülin direnciyle farklı ilişkide bulunduğu gösterilmiştir (186, 187). Bizim çalışmamızda total OK düzeyleri ölçülmüştür. Bu beklenmedik bulgu OK'nin unkarboksile formunun ölçülmemiş olmasından da kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda serum OK düzeyleri OAD kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre istatistiksel açıdan önemli derecede düşük saptanmıştır (Ortalama serum OK düzeyleri OAD kullananlarda 4.41 ± 2.4 ng/ml, OAD kullanmayanlarda 7.91 ± 4.5 ng/ml, $p < 0.01$). İnsülin kullanan hastalarda da kullanmayan hastalara göre serum OK düzeyleri istatistiksel açıdan önemli olmamakla birlikte daha düşük bulunmuştur (Ortalama serum OK düzeyleri insülin kullananlarda 4.51 ± 3.28 , insülin kullanmayanlarda 6.63 ± 4.10 , $p > 0.05$). Serum OK düzeyleri insülin direnci durumunda azalıyorsa insülin direncinin düzeldiği durumlarda serum OK düzeylerinin artması beklenir. Bu hipotezi destekler şekilde Kanazawa ve ark. (9) OAD ve/veya insülin tedavisi verilen tip 2 DM'li hastalarda tedavi sonrasında öncesine göre serum OK düzeylerinde belirgin bir yükselme olduğunu saptamışlar, ayrıca bu hastalarda tedavi sonrasında HbA1c düzeylerinde belirgin bir düşme olduğunu ve serum OK düzeyleriyle HbA1c düzeylerinin ters korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Biz çalışmamızda hastaların HbA1c düzeylerini değerlendirmedik, muhtemelen hastalarımızın glisemik kontrolü kötüydü, bu nedenle tedavi almalarına rağmen serum OK düzeyleri yükselmemiş olabilir. Bizim çalışmamızda tip 2 DM'li hastaların tamamı tedavi almaktaydı; tip 2 DM'li hastalarda serum OK düzeyleri diğer MS'li hastalara göre belirgin derecede düşüktü. Bu durum, insülin direnci ne kadar fazlaysa serum OK'nın da o kadar düştüğünü düşündürmektedir. Hastalarımızdaki tedaviye yanıtızsızlık aradaki bu farkı daha belirgin hale getirmiş olabilir. Ayrıca hastalarımızda tedavi öncesi metabolik parametreleri ve OK düzeylerini değerlendirmedik için tedavinin serum OK düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmak üzere farklı klinik modellerdeki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Osteokalsinin glukoz metabolizması dışında lipid metabolizması üzerinde de etkilerinin olduğu bildirilmiştir (12). OK'nin biyoaktivitesinin arttırıldığı bir model olan Esp $_/_$ farelerin serum TG düzeylerinin daha düşük olduğu ve bu farelerde lipolizin azaldığı gösterilmiştir (188). Buna göre OK'nin farelerde kan TG düzeyleri üzerinde yararlı etkilerinin olabileceği ileri sürülmektedir (188). OK ile lipid

profilinin klinik ilişkisi üzerine yapılmış yeterince çalışma yoktur. Saleem ve ark. (183) MS'li hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum OK düzeyleriyle serum TG düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Zhou ve ark. (166) tip 2 DM'li hastalarda serum OK düzeylerinin erkeklerde HDL-C düzeyleriyle negatif, kadınlarda TG düzeyleriyle pozitif korele olduğunu saptamışlardır. Yeap ve ark. (184) yaşlı erkeklerde serum OK düzeylerinin serum TG düzeyleriyle ters ilişkili olduğunu ve serum OK düzeylerinin $<20 \mu\text{g/L}$ olduğu düzeylerde bu ilişkinin en fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Fernandez-real ve ark (189) yaşları 40-60 arasında değişen 19 obez ve diyabetik olmayan kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada bazal serum OK düzeylerinin serum TG düzeyleriyle ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar hipertrigliseridemi olan hastalara diyet veya diyet + ilaç tedavisi verildikten sonra serum OK düzeylerinin serum TG düzeyleriyle negatif ilişkili olduğunu, bununla birlikte OK ve TG arasındaki değişiklikler arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır. Kore'de 339 postmenapozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada da OK ve lipid profili arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde serum OK düzeyleriyle lipid profili arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlığın nedeni insanlarda lipid metabolizması üzerinde OK'nin etkilerinin hayvanlardakinden farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu ilişkide altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Hayvan çalışmalarında OK $_/_$ farelerde yağ kitlesinin ve yağ hücresi sayısının arttığı ve bu farelerin anormal düzeyde obez oldukları gösterilmiştir (12). Esp $_/_$ farelerin ise yüksek oranda yağ içeren diyetle beslendiklerinde vahşi tip farelere göre daha az kilo aldıkları ve obeziteden korundukları bildirilmiştir (12). Obez çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada bir yıllık diyet ve egzersiz tedavisi sonrasında kilo veren çocukların serum OK düzeylerinde önemli derecede artış olduğu saptanmıştır (190). Benzer şekilde Fernandez-real ve ark. (189) obez kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 16 haftalık bir diyet ve egzersiz tedavisi sonrasında çok miktarda kilo veren kadınlarda serum OK düzeylerinin belirgin şekilde arttığını bildirmişlerdir. Im ve ark (11) postmenapozal kadınlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serum OK düzeylerinin VKİ ile ters korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Başka bir araştırmada da obez postmenapozal kadınlarda serum OK düzeyleri normal

kilolu olanlara göre daha düşük bulunmuş ve serum OK ile VA arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (191). Bir çalışmada da serum OK düzeylerinin vücut yağ yüzdesi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (192). Diğer taraftan başka bir çalışmada VA veya VKİ ile OK arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (169). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu oluşturan vakalar birlikte ele alındığında serum OK düzeylerinin VA, VKİ ve bel/kalça oranı ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgumuz, OK'nin obezitede azaldığına dair klinik bir kanıttır. Ayrıca serum OK düzeylerinin bel/kalça oranıyla negatif korelasyon göstermesi, abdominal obezitesi olan bireylerde dolayısıyla insülin direnci durumunda serum OK düzeylerinin düştüğünü göstermektedir.

Obezite veya yüksek VKİ'nin osteoporozu karşı koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir (193). Osteoporoz sık rastlanan metabolik bir hastalık olmasına karşın erken diagnostik kriterlerin olmaması, OK düzeylerinin bu hastalıkta biyolojik bir marker olup olmayacağı üzerine dikkat çekmiştir. Ancak serum OK düzeyleri postmenapozal osteoporoz durumlarında normal, yüksek ve düşük olabilir (107). Bu değişkenlik kemik formasyon düzeyindeki değişikliğe bağlıdır. Bizim çalışmamızda tüm çalışma grubunda osteoporozu olan bireylerle osteoporozu olmayan bireylerin serum OK düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. İki grup arasında serum kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca bu iki grupta serum OK düzeyleriyle serum kemik biyomarkerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. 110 postmenapozal normal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada serum OK düzeyleriyle serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (156). Başka bir çalışmada ise postmenapozal osteoporozlu kadınlarda serum OK düzeylerinin osteoporozu olmayan hastalara göre daha düşük olduğu, PTH seviyeleri ile serum OK ve kalsiyum düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (159). Başka bir çalışmada serum unkarboksile OK düzeyleri ile kalçada KMD arasında negatif bir ilişki olduğu, yüksek serum OK düzeylerinin artmış kalça kırık riskiyle ilgili olduğu bildirilmiş ve buna göre OK düzeylerinin yaşlı kadınlarda femoral KMD'nin önemli bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (160).

Osteoporoz; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ankilozan spondilit gibi çeşitli inflamatuvar durumlarda yaygın olarak görülür (195).

Proinflamatuvar sitokinler, reseptör aktive edici nükleer faktör κ B ligandını up-regüle ederek kemik rezorpsiyonunu artırır, bu da osteoporoza yol açar. Bazı çalışmalarda osteoporozun artmış CRP düzeyleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (194, 196). Obezitenin ve insülin direncinin osteoporoza karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (197). Bu durumun artmış serum insülin düzeylerinin kemik kitlesi üzerindeki anabolizan etkilerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Buna bağlı olarak tip 2 DM’li hastalarda kemik kitlesi artar (198). İnsülin direncinin osteoporozla bu ilişkisinin bilinmesine rağmen literatürde MS’nin osteoporozla ilişkisi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (199, 200). Kinjo ve ark. (201)’larının MS’li 1773 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında yaş ve cinsiyet faktörleri göz ardı edildiğinde MS’li hastalarda MS’li olmayanlara göre femur boyun T skoru değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmış; ayrıca MS’nin komponentlerinin sayısı, insülin direnci ve açlık plazma glukozunda artış olduğunda KMD ölçüm düzeylerinde de artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda osteoporoz sıklığı MS’li hastalarda %54.3, MS’li olmayan hastalarda ise %43.8 bulunmuştur. MS’li hastalarda KMD ölçümleri açısından MS’li olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun sebebi bizim çalışmamızın Kinjo ve ark’larının yaptıkları çalışmaya göre daha az sayıda vaka içermesi olabilir. Bu araştırmacılar ayrıca MS’li hastaların serum CRP düzeyleri arttıkça KMD ölçüm değerlerinde azalma eğilimi olduğunu göstermişlerdir. Buna göre MS’deki düşük dereceli inflamasyonun kemik kitlesi üzerindeki negatif etkisinin yağ dokusunun veya insülin direncinin kemik kitlesi üzerindeki koruyucu etkisini yok ettiği ileri sürülmüştür.

Literatürde postmenapozal osteoporozu olan bireylerde serum OK düzeylerinin nasıl etkilendiğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte MS’de osteoporozun serum OK düzeyleriyle ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda MS’li hasta grubu osteoporozu olan ve olmayanlar olarak alt gruplara ayrıldığında MS’li osteoporozu olan hastaların serum OK düzeyleri osteoporozu olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca MS’li osteoporozu olan hastalarda serum OK düzeyleri ile kemik biyomarkerleri ve KMD ölçüm değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgumuzun patofizyolojisi çok açık değildir. Bu mekanizmayı

açıklayabilmek için daha fazla sayıda vakanın değerlendirildiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Osteokalsin osteoblastlar tarafından spesifik olarak sekrete edilen, K vitamini aracılı γ karboksilasyonla posttranslasyonel modifikasyona uğrayan bir proteindir. İnvitro çalışmalarda K vitamininin proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı ve bu şekilde antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (170). Dolaşımda K_2 vitaminin yeterli olup olmadığı serum OK düzeyleri ölçülerek anlaşılabilir. Bu verilere göre indirekt olarak OK'nin de antiinflamatuvar etkileri olduğu ileri sürülebilir. Shea ve ark. (171) bu veriden yola çıkarak kadın ve erkeklerde toplum bazlı bir örnekleme ile kesitsel olarak K_2 vitamininin biyokimyasal ölçümleri (plazma fillokinon, unkarboksile OK'nin serum yüzdesi) ile dolaşımdaki proinflamatuvar biyomarker paneli (CRP, CD40 ligand, P-selectin, osteoprotegerin, TNF- α , interselüler adezyon molekülü-1, IL-6, monosit kemoatraktan protein, myeloperoksidaz, fibrinojen ve lipoprotein fosfolipaz 2 aktivitesi) arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; unkarboksile OK yüzdesi (Vitamin K_2 'nin ekstrahepatik dokulardaki karboksilasyonunun ölçümünü gösterir) ile inflamatuvar parametrelerin hiçbiri arasında bir ilişki saptamamışlardır. Buna göre vitamin K'nın, inflamasyonu γ karboksilasyon dışında bir mekanizma ile modüle ettiğini ileri sürmüşlerdir. Buna karşılık başka bir çalışmada OK'nin kemik yapıcı fonksiyonları arttığında vitamin K_2 'nin gen düzeyinde makrofajlarda nükleer faktör κB 'yi regüle ederek inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (172). Çalışmalardaki bu farklılığın nedeni henüz çok açık değildir.

Literatürde OK'nin inflamasyondaki rolü ile ilgili yapılmış çok az sayıda klinik çalışma vardır. Bir çalışmada hemodiyaliz yapılan hastalar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hemodiyaliz yapılan grupta serum OK düzeylerinin CRP ve IL-6 ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (174). Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada serum OK düzeylerinin CRP düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (175).

Pittas ve ark (10) dismetabolik fenotipi olan bireylerde yaptıkları kesitsel çalışmada serum OK düzeylerinin serum hs-CRP ve IL-6 düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bu verilere dayanarak OK'nin, insülin duyarlılığının regülasyonunda rol aldığına göre dismetabolik fenotipin sistemik

inflamasyon, adipozite gibi diğerkomponentlerine de etki edebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Metabolik sendromun kronik inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da MS'li hastalarda fibrinojen, sedimentasyon, hsCRP düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda fibrinojen düzeyleri ile VA, VKİ, bel ve kalça çevresi ve sedimentasyon düzeyleri ile bel çevresi arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Hasta+kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde hsCRP düzeyleri ile VA, VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, HOMA-IR, TG düzeyleri arasında pozitif, HDL-C düzeyleri ile negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Buna göre bizim bulgularımız MS'nin inflamatuvar bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda serum OK düzeylerinin MS'li hastalarda MS'li olmayan hastalara göre belirgin olarak düşük bulunması OK düzeylerinin inflamatuvar bir durumda değişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta+kontrol grubunda serum OK düzeyleri ile hsCRP düzeyleri arasında negatif ilişki saptanması OK'nin inflamatuvar süreçte antiinflamatuvar yönde etki gösterdiğine işaret edebilir. MS'li hastalarda serum OK düzeyleri ile hsCRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmazken hem kontrol hem de hasta+kontrol grubunda negatif bir ilişki bulunması OK'nin glukoz ve yağ metabolizması üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak inflamasyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda kronik inflamatuvar bir süreç olan MS'nin komponentlerine sahip postmenopozal kadınlarda serum OK düzeylerinin düşük olduğunu, ayrıca OK'nin VA, VKİ, bel/kalça oranı, açlık kan glukozu, insülin ve HOMA-IR ile negatif ilişkili olduğunu saptadık. Bu bulgulara göre OK, dolayısıyla kemik dokusu, glukoz metabolizması ve vücut yağ dokusu üzerinde etkili gibi görünmektedir. Buna göre OK'nin MS'nin etyopatogenezinde rol aldığı ileri sürülebilir. Ayrıca OK düzeylerinin MS'li hastalarda düşük olması, OK'nin bu hastaların tedavisinde kullanılabileceğine işaret edebilir. Çalışmamızda ayrıca serum OK düzeylerinin serum hsCRP düzeyleriyle negatif ilişkili olduğunu gördük. Buna göre OK, glukoz ve yağ metabolizması dışında inflamatuvar süreçlerde de rol alan bir protein olabilir. OK'nin bir inflamasyon belirleyicisi, MS'de tanı kriteri, bir tedavi

ajarı olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair farklı klinik modellerde oluşturulmuş daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza IDF 2005 kriterlerine göre MS tanısı olan yaşları 39-71 (55.31 ±7.0) arasındaki 35 postmenapozal kadın alındı ve MS'u olmayan, yaşları 42-62 arasındaki 16 postmenapozal kadından da kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların antropometrik ölçümleri yapıldı; açlık serumlarında OK, fibrinojen, hsCRP, sedimentasyon, glukoz, insülin, C-peptid, TG, LDL-C, HDL-C, kalsiyum, fosfor, albumin, ALP, kreatinin, PTH düzeyleri çalışıldı ve kemik mineral dansiteleri ölçülerek:

1. Gruplar arasında yaşlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).
2. Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VA, boy, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diastolik KB arasında istatistiksel açıdan önemli derecede fark vardı (sırasıyla p değerleri <0.001, <0.05, <0.001, <0.001, <0.001, <0.01, <0.001, <0.001).
3. Hasta grubunda AKŞ, insülin, C peptid ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli derecede daha yüksek saptandı (sırasıyla p değerleri <0.001, <0.01, <0.01, <0.01). Hasta ve kontrol grubu arasında LDL-C düzeyleri arasında önemli bir fark saptanmazken (p>0.05), hasta grubunda HDL-C düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük (p<0.001), TG düzeylerinin ise daha yüksek (p<0.001) olduğu görüldü.
4. KMD ölçümlerinde de her iki grup arasında bir fark görülmedi (p>0.05).
5. Hasta grubunda inflamasyon markerleri değerlendirildiğinde fibrinojen, sedimentasyon, hsCRP düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli derecede daha yüksekti (p değerleri sırasıyla <0.05, <0.05, <0.01)
6. Serum OK düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan belirgin derecede düşüktü (median OK düzeyi hasta grubunda 5.37 ng/ml, kontrol grubunda 9.28 ng/ml, p<0.01).
7. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan vakalar birlikte ele alındığında serum OK düzeyleri ile VA (r=-0.123, p<0.05), VKİ (r=-0.333, p<0.05), bel/kalça oranı (r=-0.293, p<0.05) arasında negatif bir ilişki görüldü.

8. Hasta grubunda OK'nın HOMA-IR ve insülin düzeyleriyle negatif korele olduğu görüldü (sırasıyla $r=-0.386$, $p<0.05$; $r=-0.359$, $p<0.05$). Hasta ve kontrol grubunu oluşturan vakalar birlikte ele alındığında serum OK düzeyleri ile açlık kan glukozu ($r=-0.310$, $p<0.05$), insülin ($r=-0.343$, $p<0.05$), HOMA-IR ($r=-0.384$, $p<0.01$) değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.
9. Hasta grubunda kemik biyomarkerlerinden ALP ile serum OK arasında pozitif bir ilişki vardı ($r=0.336$, $p<0.05$).
10. Hasta grubunda serum OK düzeyleri ile inflamasyon markerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte hem kontrol grubunda hem de hasta + kontrol grubunda serum OK düzeyleriyle hsCRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.505$, $p<0.05$; $r=-0.283$, $p<0.05$).
11. Osteoporozu olan ve olmayan hasta grubundaki vakaların serum OK değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
12. Hasta grubunda diyabeti olan ve olmayan vakaların serum OK düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli derecede farklılık mevcuttu ($p<0.01$). Diyabeti olan vakalarda serum OK düzeyleri daha düşük saptandı.
13. Hasta grubunda OAD kullanan ve kullanmayan vakaların serum OK düzeyleri arasında istatistiksel açıdan belirgin fark vardı. OAD kullananlarda OK düzeyleri kullanmayanlara göre daha yüksekti.
14. Hasta grubunda fibrinojen ile VA ($r=0,450$, $p<0.01$), VKİ ($r=0,391$, $p<0.05$), bel çevresi ($r=0,453$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Hasta + kontrol grubunda ise fibrinojen ile VKİ ($r=0.411$, $p<0.01$) ve bel çevresi ($r=0.421$, $p<0.01$) arasında pozitif bir ilişki olduğu görüldü.
15. Hasta grubunda sedimentasyon değerleri ile bel çevresi arasında pozitif ($r=0.355$, $p<0.05$) korelasyon saptandı. Hasta+kontrol grubunda ise sedimentasyon değerleri ile; VA ($r= 0.340$, $p<0.05$), VKİ ($r= 0.415$, $p<0.01$), bel çevresi ($r= 0.442$, $p<0.001$), bel/kalça oranı ($r= 0.277$, $p<0.05$), AKŞ ($r= 0.277$, $p<0.05$) düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu belirlendi.
16. Hasta grubunda hsCRP ile OK düzeyleri arasında ilişki görülmezken, kontrol grubunda hsCRP düzeyleri ile OK düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0.505$, $p<0.05$). Hasta+kontrol grubunda ise hsCRP düzeyleri ile VA ($r= 0.435$, $p<0.001$), VKİ ($r= 0.460$, $p<0.001$), bel çevresi ($r= 0.419$,

$p < 0.01$), bel/kalça oranı ($r = 0.321$, $p < 0.05$), sistolik KB ($r = 0.297$, $p < 0.05$), diastolik KB ($r = 0.327$, $p < 0.05$), HOMA-IR ($r = 0.328$, $p < 0.05$), TG ($r = 0.494$, $p < 0.001$) düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu görüldü; OK düzeyleri ile arasında ise negatif korelasyon saptandı ($r = -0.283$, $p < 0.05$).

Sonuç olarak OK; glukoz metabolizması ve vücut yağ dokusu üzerinde etkili gibi görünmektedir. Ayrıca OK, inflamatuvar süreçlerde de rol alan bir protein olabilir. OK'nin bir inflamasyon belirleyicisi, MS'de tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda farklı klinik modellerin oluşturulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Scott M Grundy. 29/7/2004 Metabolic Syndrom: A Growing Clinical Challenge. Medscape Cardiology. <http://cme.medscape.com/viewarticle/484166> (9/10/2010).
2. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced Coronary Events in Simvastatin-treated Patients with Coronary Heart Disease and Diabetes or Impaired Fasting Glucose Levels: Subgroup Analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1999;159:2661-2667.
3. Jastrzebska M, Przybycien K, Chelstowski K, Torbus-Lisiecka B, Kornacewicz-Jach Z, Naruszewicz M. Increased Levels of Factor VII, Fibrinogen and Activity of Plasminogen Activator Inhibitor During Postprandial Tryglyceridemia in Patients with Ischemic Heart Disease Confirmed by Angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999;9:33-40.
4. Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of Dyslipoproteinemia in The Metabolic Syndrom. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109:548-559.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
6. Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1305–10.
7. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem.* 1995;32:244-60.
8. Alison J. Lee,S. Hodges, R.Eastell:Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:432-446).
9. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):45-9.
10. Pittas AG, Harris SS, Eliades M et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):827-32.

11. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chimica Acta*. 2008;396:66–69.
12. Lee NK, Sowa H, Hinoi E et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456–469.
13. Ford ES. Prevalence of metabolic syndrome in US populations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;33:333-50.
14. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;33:283-303.
15. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the united states. *Obes Res*. 1998;6:97-106.
16. Girman JC, Rhodes T, Mercury M, et al. The metabolic syndrom and risk of major coronary events in the scandinavian simvastatin survival study and the air force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Cardiol*. 2004;93:136-141.
17. Bethene Ervin R. Division of Health and Nutrition. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003–2006. *National Health Statistics Reports*. 2009;13:1-7.
18. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9
19. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:351-75.
20. Aguilar-salinas CA, Rojas R, Gomez-perez FJ, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res*. 2004;35:76-81.
21. Onat A, Ceyhan K, Basar A, Erer B Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002;165:285-92.

22. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, Karademir BM. Prevalence of the metabolic syndrome in a turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17:230-4.
23. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C, Prevalance of metabolic syndrome in the world and Turkey. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(3):18-24.
24. El-Atat F, Aneja A, Mcfarlane S, Sovers J. Obesity and hypertension *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:823-54.
25. Cheng LS, Davis RC, Raffel LJ, et al. Coincident linkage of fasting plasma insülin and blood pressure to chromosome 7q in hypertensive hispanic families. *Circulation.* 2001;104:1255-60.
26. Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, Nozaki S, Yamashita S, Matsuzawa Y. CD36 deficiency associated with insülin resisance. *Lancet.* 2001;357:686-7.
27. Choi K, Kim YB. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med.* 2010;25(2):119-29.
28. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. 26/4/2010 Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* <http://www.hindawi.com./journals/jbb/2010/476279.html> 2010;2010:476279(9/10/2010).
29. Manley S E, Luzio S D, Stratton I M, et al. Preanalytical, analytical, and computational factors Affect Homeostasis Model Assessment Estimates. *Diabetes Care.* 2008;31:1877–1883.
30. Lois K, Kumar S. Obesity and diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(4):38-42.
31. Kalra SP, Kalra PS. Neuroendocrine control of energy homeostasis: update on new insights. *Prog Brain Res.* 2010;181:17-33.
32. Yamauchi T, Kamon J, W aki H, et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941-6.
33. Stephan CM, Lazar MA. Resistin and obesity associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:18-23.

34. Fukuhara A, Matsuda M, Nithizawa M, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30.
35. Facchini FS, Donascimento C, Reaven GM, et al. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension*. 1999;33:1008-12.
36. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism*. 1999;48:989-94.
37. Reaven GM, Lerner PL, Stern MP, et al. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1967;46:1756-67.
38. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care Rev*. 1991;14:195-202.
39. Aslan M. Metabolik sendrom: Tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Turkiye Klinikleri. J Int Med Sci*. 2006;2(3):1-7.
40. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L and Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis*. 2005;181:101-8.
41. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
42. Facchini F, Chen YD-I, Hollenbeck C, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266:3008-11.
43. Ford ES, Uwed A, Lisa C, Siwin L. Concentrations of serum vitamin D and the metabolik syndrome among US adults. *Diabetes Care*. 2005;18:1228-9.
44. NHLBI/AHA Conference Proceedings Definition of Metabolic Syndrome Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.

45. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;33:351-75.
46. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
47. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
48. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome :a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
49. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik sendrom klavuzu. Ankara: Tuna Matbaacılık;2009.
50. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. In: Collins T, editors. *Acute and chronic inflammation*. 6 th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company; 1999;p.50-74.
51. Rubin E, Farber JL. Pathology. In: Fantone JC, Ward PA, editors. *Inflammation*. 3 th ed. Philadelphia, Lippincot-Raven; 1998. p. 37-65.
52. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 966:290-303.
53. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements*. 2005;6:7-14.
54. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol and Pharmacol*. 2006;57:505-28.
55. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-783.
56. Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):547-66.

57. Bhatia BD, Basu S. Newer diagnostic tests for bacterial diseases. *Indian J Pediatr.* 2007;74(7):673-7.
58. Upragarin N, Landman WJ, Gaastra W, Gruys E. Extrahepatic production of acute phase serum amyloid A. *Histol Histopathol.* 2005; 20(4):1295-307.
59. Powell LJ. C-reactive protein-a review. *Am J Med Technol.* 1979;45(2):138-42.
60. Gusev DE, Ponomar EG. The role of C-reactive protein and other acute phase markers in atherosclerosis. *Klin Med (Mosk).* 2006;84(5):25-30.
61. Sun H. The interaction between pathogens and the host coagulation system. *Phys Bethesda.* 2006;21:281-8.
62. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett.* 2002;9(3):211-23.
63. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh W. A Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:135-42.
64. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003;20:255-68.
65. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.*1996;334:952-7.
66. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UPKDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
67. Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Effects of chronic endothelin blockade in hyperinsulinemic hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1995;269:H2017-H2021.
68. Kimura K, Tsuda K, Baba A, et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273:745-9.
69. De Man FH, Weverling-Rijnsburger AWE, van der Laarse A, Smelt AHM, Jukema JW , Blauw GJ. Not acute but chronic hypertriglyceridemia is associated

with impaired endothelium dependent vasodilation: Reversal after lipid-lowering therapy by Atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2000;20:744-50.

70. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
71. Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, et al. Oral administration of tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in the aortas of insulin-resistant rats. *Circ Res.* 2000;87:566-73.
72. Chatterjee S. Sphingolipids in atherosclerosis and vascular biology. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1523-33.
73. Wei Y, Sowers JR, Clark SE, Li W, Ferrario CM, Stump CS. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappaB activation via NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Feb;294(2):E345-51.
74. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris prospective study. *Diabetologia.* 1989;32:300-4.
75. Bouloumie A, Schinikerth V, Busse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 1999;41:773-80.
76. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to Cq1, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270:26746-9.
77. Lindsay RS, Funahashi T, Krakoff J, et al. Genome-wide linkage analysis of serum adiponectin in the Pima indian population. *Diabetes.* 2003;52:2419-25.
78. Yki-Jarvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17:411-30.
79. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1996;45:881-5.

80. Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):547-66.
81. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278:2461-8.
82. Matsushita K, Tamakoshi K, Yatsuya H et al. Further inflammatory information on metabolic syndrome by adiponectin evaluation. *Internat J Cardiol.* 2007;1-6.
83. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100(25):2473-6.
84. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, Nakano R, Ishii C, Sugiyama T, Eto K, Tsubamoto Y. PPAR mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell.* 1999;4:597-609.
85. Yudkin JS. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972-8.
86. Orshal JM, Khalil RA. Interleukin-6 impairs endothelium dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2004;286:R1013-R23.
87. Venugopal SK, Deveraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002;106:1439-41.
88. Fulton D, Gratton J-P, McCabe TJ, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature.* 1999;399:597-601.
89. Festa A, Hanley AJG, Tracy RP, D'Agostino Jr R, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation.* 2003;108:1822-30.

90. Monteiro CM, Pinheiro LF, Izar MC, Barros SW, Vasco MB, Fischer SM, Povoá RM, Brandão SA, Santos AO, Oliveira L, Carvalho AC, Fonseca FA. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(3):297-302.
91. Roberts WL. Evaluation of nine automated high sensitivity C reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2 *Clin Chem.* 2001;47:418-425.
92. Henareh L, Jogestrand T, Agewall S. Prothrombin fragment 1 + 2 is associated with intima media thickness of the carotid artery in patients with myocardial infarction. *Thromb Res.* 2009;124(5):526-30.
93. Albisetti M, Chan AK, McCrindle BW, Wong D, Monagle P, Andrew M. Impaired fibrinolytic activity is present in children with dyslipidemias. *Pediatr Res.* 2004;55(4):576-80.
94. Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, Palazzuoli A, Auteri A, Bruni F. Different mechanisms of fibrinolysis impairment among dyslipidemic subjects. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2001;21(3-4):147-55.
95. Maple-Brown LJ, Cunningham J, Nandi N, Hodge A, O'Dea K. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban Indigenous Australians, the DRUID Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Oct 29;9(1):69.
96. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev.* 2009;10(5):554-63.
97. Ay L, Kopp HP, Brix JM et al. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):759-65.
98. Hsieh MJ, Chen CC, Lee TH, Lee CH, Wen MS, Lin FC, Hsieh IC, Wu D. Metabolic syndrome and homocysteine level as predictors of the severity of coronary artery disease in patients with carotid stenosis. *Am J Med Sci.* 2009;338(6):447-52.

99. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Tauchmanovà L, Nardo LG, Di Biase S, Labella D, Russo T, Savastano S, Tolino A, Zullo F, Colao A, Lombardi G. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online*. 2004;9(5):505-10.
100. Merck Manuel Section 11 Chapter 131. Hemostasis and coagulation disorders. <http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/section11/chapter131/131a.jsp>.
101. Alizadeh Dehnavi R, Beishuizen ED, van de Ree MA, Le Cessie S, Huisman MV, Kluft C, Princen HM, Tamsma JT. The impact of metabolic syndrome and CRP on vascular phenotype in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2008;19(2):115-21.
102. Gaur SP, Garg RK, Agarwal S, Kar AM, Srimal RC. Platelet functions and lipid profile within 24 hours following an attack of TIA, thrombotic and haemorrhagic stroke. *Indian J Med Res*. 1994;99:259-63.
103. Febbraio M, Silverstein RL. CD36: implications in cardiovascular disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(11):2012-30.
104. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs*. 2002;62(10):1463-80.
105. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, Jackson S, Wakino S, Noh G, Palinski W, Hsueh WA, Law RE. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(3):365-71.
106. Poser JW, Esch FS, Ling NC, Price PA. Isolation and sequence of the vitamin K-dependent protein from human bone: undercarboxylation of the first glutamic acid residue. *J Biol Chem*. 1980;255:8685-8691.
107. Hauschka PV, Lian JB, Cole DEC, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological reviews*. 1989;69(3):990-1046.

108. Puchacz E, Lian JB, Stein GS, Wozney J, Huebner K, Croce C. Chromosomal localization of the human osteocalcin gene. *Endocrinology*. 1989;124:2648–2650.
109. Owen TA, Bortell R, Yocum SA, Smock SL, Zhang M, Abate C, Shalhoub V. Coordinate occupancy of AP-1 sites in the vitamin D responsive and CCAAT box elements by Fos-Jun in the osteocalcin gene: model for phenotype suppression of transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):9990–9994.
110. McCabe LR, Banerjee C, Kundu R et al. Developmental expression and activities of specific fos and jun proteins are functionally related to osteoblast maturation: role of fra-2 and jun D during differentiation. *Endocrinol*. 1996;137:4398-408.
111. Kuno H, Kurian SM, Hendy GN, White J, deLuca HF, Evans CO, Nanes MSt. Inhibition of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulated osteocalcin gene transcription by tumor necrosis factor-alpha: structural determinants within the vitamin D response element. *Endocrinol*. 1994;134:2524-31.
112. Schule R, Umesono K, Mangelsdorf DJ. Jun-Fos and receptors for vitamins A and D recognize a common response element in the human osteocalcin gene. *Cell*. 1990;61:497-504.
113. Stromstedt PE, Poellinger L, Gustafsson JA. The glucocorticoid receptor binds to a sequence overlapping the TATA box of the human osteocalcin promoter: a potential mechanism for negative regulation. *Mol Cell Biol*. 1991;11:3379-83.
114. Heinrichs AAJ, Bortell R, Rahman S. Identification of multiple glucocorticoid receptor binding sites in the rat osteocalcin gene promoter. *Biochemistry*. 1993;32:11436-44.
115. Aslam F, Shalhoub V, van Wijnen AJ et al. Contributions of distal and proximal promoter elements to glucocorticoid regulation of osteocalcin gene transcription. *Mol Endocrinol*. 1995;9:679-90.

116. Li YP, Stashenko P. Characterization of a tumor necrosis factor-responsive element which down-regulates the human osteocalcin gene. *Mol Cell Biol.* 1993;13:3714-21.
117. Uotila L. The metabolic functions and mechanism of action of vitamin K. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1990;201:109-17.
118. Okano T, Shimomura Y, Yamane M. Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem.* 2008;283(17):11270-11279
119. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr.* 1996;75(1):121-7.
120. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008;100(4):530-47.
121. Cole DEC, Carpenter TO, Gundberg CM. Serum osteocalcin levels in children with metabolic bone disease. *J Pediatr.* 1985;106:770-776.
122. Johanen JS, Thomsen K, Christiansen C. Plasma bone Gla protein in healthy adults. Dependence on sex, age and glomerular filtration. *Scand J Clin Lab Invest.* 1987;47:345-350.
123. Piedra DL, Larranaga JC, Castro N, Hordajada C, Rapado A. Correlation among plasma osteocalcin, growth hormone and somatomedin C acromegaly. *Calcif Tissue Int.* 1988;43:44-45.
124. Riis BJ, Krabbe S, Christiansen C, Catherwood B D. Bone turnover in male puberty: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 1985;37:213-217.
125. Delmas PD, Chatelain P, Malaval L, Bonne G. Serum bone Gla Protein in growth hormone deficient children. *J. Bone Miner Res.* 1986;1:333-338.
126. Galli M, Caniggia m. Osteocalcin in normal adult humans of different sex and age. *Horm Metab Res.* 1985;17:165-166.

127. Catherwood B D, Marcus R, Madvig P, Cheung AK. Determinants of bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone*. 1985;6:9-13.
128. Yasumura S, Aloia JF, Gundberg CM, Yeh J, Vaswani AN, Yuen K, Lomonte A F. Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre and postmenopausal osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:681-685.
129. Chung AK, Manolagas SC, Catherwood BD. Determinants of serum 1,25OH₂D levels in renal disease. *Kidney Int*. 1983;24:104-109.
130. Gundberg CM, Markowitz ME, Mizruchi M. Osteocalcin in human serum: a circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:736-739.
131. Markowitz ME, Gundberg CM, Rosen JF. 24-hour variations in serum osteocalcin concentrations in teenage males. *Pediatr Res* IS. 1984;98A.
132. Carmel R, Lau KH, Baylink DJ, Saxena S, Singer FR. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. *N Engl J Med*. 1988 Jul 14;319(2):70-5.
133. Silverberg SJ, Shane E, Clemens TL, Dempster DW, Segre GV, Lindsay R, Bilezikian JP. The effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. *J Bone Miner Res*. 1986;1(4):383-388.
134. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest*. 1985;76(2):470-3.
135. Fonseca VA, D'Souza V, Houlder S, Thomas M, Wakeling A, Dandona P. Vitamin D deficiency and low osteocalcin concentrations in anorexia nervosa. *J Clin Pathol*. 1988;41(2):195-7.
136. Cole DE, Gundberg CM, Stirk LJ, Atkinson SA, Hanley DA, Ayer LM, Baldwin LS. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implications for maternal mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(2):290-4.

137. Bell NH, Godsen RN, Henry DP, Shary J, Epstein S. The effects of muscle-building exercise on vitamin D and mineral metabolism. *J Bone Miner Res.* 1988;3(4):369-73.
138. Simionescu L, Dumitru C, Zamfir-Grigorescu D. A heterologous radioimmunoassay system for human osteocalcin. Applications in performance sports girls. *Endocrinologie.* 1987;25(2):101-6.
139. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Biochemical markers of bone metabolism. In: Becker KL, ed. 2nd edition. *Principles and practice of endocrinology and metabolism.* Philadelphia: Lippincott-Raven;1995.p.498–508.
140. Lumachi F, Camozzi V, Tombolan V, Luisetto G. Bone mineral density, osteocalcin, and bone-specific alkaline phosphatase in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173 Suppl 1:E64-7.
141. Slovik DM, Gundberg CM, Neer RM, Lian JB. Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59(2):228-30.
142. Hart JP, Shearer MJ, Klenerman L, Catterall A, Reeve J, Sambrook PN, Dodds RA, Bitensky L, Chayen J. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(6):1268-1269.
143. Price PA, Williamson MK. Effects of warfarin on bone. Studies on the vitamin K-dependent protein of rat bone. *J Biol Chem.* 1981;256(24):12754-9.
144. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, Garnero P, Bergström B. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1165-71.
145. Francini G, Gonnelli S, Petrioli R, Bruni S, Marsili S, Aquino A, Camporeale A. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide as a marker of osteoblastic bone metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993;2(2):125-129.

146. Woitge HW, Oberwittler H, Heichel S, Grauer A, Ziegler R, Seibel MJ. Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone. *Clin Chem*. 2000;46(5):684-690.
147. Cundy T, Horne A, Bolland M, Gamble G, Davidson J. Bone formation markers in adults with mild osteogenesis imperfecta. *Clin Chem*. 2007;53(6):1109-1114.
148. Wagner P, Heilmann P, Schulz A, Nawroth P, Kasperk Ch. Fibrous dysplasia: differential diagnosis from Paget's disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(43):2264-2268.
149. Lian J, Stewart C, Puchacz E, Mackowiak S, Shalhoub V, Collart D, Zambetti G, Stein G. Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(4):1143-1147.
150. Duda RJ Jr, Kumar R, Nelson KI, Zinsmeister AR, Mann KG, Riggs BL. 1,25-Dihydroxyvitamin D stimulation test for osteoblast function in normal and osteoporotic postmenopausal women. *J Clin Invest*. 1987;79(4):1249-1253.
151. Yamamoto T, Michigami T, Aranami F et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a study for the phosphate transporter gene type IIc and osteoblastic function. *J Bone Miner Metab*. 2007;25(6):407-413.
152. Delmas PD, Wilson DM, Mann KG, Riggs BL. Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(5):1028-1030.
153. Epstein S, Traberg H, Raja R, Poser J. Serum and dialysate osteocalcin levels in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(6):1253-1256.
154. Gundberg CM, Hanning RM, Liu YA, Zlotkin SH, Balfe JW, Cole DE. Clearance of osteocalcin by peritoneal dialysis in children with end-stage renal disease. *Pediatr Res*. 1987;21(3):296-300.

155. Charles P, Mosekilde L, Jensen FT. Primary hyperparathyroidism: evaluated by ⁴⁷calcium kinetics, calcium balance and serum bone-Gla-protein. *Eur J Clin Invest.* 1986;16(4):277-283.
156. Thomsen K, Riis BJ, Johansen JS, Christiansen C, Rødbro P. Bone turnover in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1(2):169-175.
157. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1998;13(2):168-174.
158. Pødenphant J, Christiansen C, Catherwood BD, Deftos LJ. Serum bone Gla protein variations during estrogen and calcium prophylaxis of postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1984;36(5):536-540.
159. Liu SZ, Tian LF, Xu P, Zhuang GH, Zheng F, Tian J, Ning QL, Zhu BF, Lu SM, Yan H. Analysis of correlation between blood biochemical indicators and bone mineral density of post-menopausal women. *Mol Biol Rep.* 2010
160. Soontrapa S, Soontrapa S, Bunyaratavej N. Serum concentration of undercarboxylated osteocalcin and the risk of osteoporosis in thai elderly women. *J Med Assoc Thai.* 2005 Oct;88 Suppl 5:29-32.
161. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(5):161-166.
162. Lee NK. An evolving integrative physiology: skeleton and energy metabolism. *BMB Rep.* 2010;43(9):579-583.
163. Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol* 2009;310:21–29.
164. Motyl KJ, McCabe LR, Schwartz AV. Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):2-10.

165. Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. The effect of diet on blood vitamin K status and urinary mineral excretion assessed by a food questionnaire. *Nutr Health*. 1999;13(1):1-10.
166. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y, Hou X, Lu H, Bao Y, Jia W. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):723-729.
167. Cifuentes M, Johnson MA, Lewis RD, Heymsfield SB, Chowdhury HA, Modlesky CM, Shapses SA. Bone turnover and body weight relationships differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2003;14(2):116-122.
168. Vestri HS, Lara-Castro C, Moellering DR et al. Osteocalcin is not just for bones: effects on adipocytes and role in human metabolism. *Diabetes*. 2008;57:A29.
169. Sayinalp S, Gedik O, Koray Z. Increasing serum osteocalcin after glycaemic control in diabetic men. *Calcif Tissue Int*. 1995;57:422-425.
170. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):530-547.
171. Shea MK, Booth SL, Massaro JM. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(3):313-320.
172. Katsuyama H, Otsuki T, Tomita M et al. Menaquinone-7 regulates the expressions of osteocalcin, OPG, RANKL and RANK in osteoblastic MC3T3E1 cells. *Int J Mol Med*. 2005;15(2):231-236.
173. Gössl M et al. Osteocalcin Expression by Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients With Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52:1314-1325.

174. Eleftheriadis T, Kartsios C, Antoniadi G et al. The impact of chronic inflammation on bone turnover in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2008;30(4):431-437.
175. Momohara S, Okamoto H, Yago T et al. The study of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2005;15(6):410-414.
176. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates β -cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *PNAS*, 2008;105(13):5266–70.
177. Diamanti-Kandarakis E, Livadas S, Katsikis I, Piperi C, Aimilia M, Papavassiliou AG, Panidis D. Serum concentrations of carboxylated osteocalcin are increased and associated with several components of the polycystic ovarian syndrome. *J Bone Miner Metab.* 2010;95(5):2038-2049
178. Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the Vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem.* 1981; 256 (24):12760-12766.
179. Zbróg Z, Tomaszek M, Szuflet A, Pierzchalska-Mudyna T, Rybińska A, Skrzypek A, Matych J. Blood serum osteocalcin and beta-crosslaps concentrations in patients after renal transplantation. *Przegl Lek.* 2007;64(6):431-434.
180. Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem.*2006;99:411–424.
181. Reinehr T, Roth CL. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(5):852-8.

182. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, Jacques PF, Booth SL. Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1230-1235.
183. Saleem U, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(7):1474-1478.
184. Yeap BB, Chubb SA, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Beilby JP, Norman PE. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):265-272.
185. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Ducy P, Karsenty G. An ELISA-based method to quantify osteocalcin carboxylation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 397(4):691-696.
186. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced β -cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes/metabolism Research and Reviews.* 2009;25 (8):768-772.
187. Puig AP et al. Carboxylation of Osteocalcin Affects Its Association With Metabolic Parameters in Healthy Children. *Diabetes Care.* 2010;33(3):661-663.
188. Enerback, S., Jacobsson, A., Simpson, E.M., Guerra, C., Yamashita, H., Harper, M.E., Kozak, L.P. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are coldsensitive but not obese. *Nature.* 1997; 387: 90–94.
189. Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, Frühbeck G, Martínez C, Idoate F, Salvador J, Forga L, Ricart W, Ibañez J. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):237-245.

190. Reinehr T, Roth CL. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):852-858.
191. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, et al. The influence of weight loss on serum osteoprotegerin concentration in obese perimenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(8):1925-1929.
192. Welsh L, Rutherford OM, James I, Crowley C, Comer M, Wolman R. The acute effects of exercise on bone turnover. *Int J Sports Med*. 1997;18(4):247-51.
193. Greco EA, Fornari R, Rossi F et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract*. 2010;64(6):817-820.
194. Lencel P, Magne D. Inflammaging: The driving force in osteoporosis? *Med Hypotheses*. 2010 Oct 18.
195. Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):123-132.
196. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7(4):134-139.
197. Dytfeld J, Horst-Sikorska W. Metabolic syndrome and bone. *Endokrynol Pol*. 2009;60(6):476-482.
198. Connor EB, Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care*. 1996;19(12):1388-1391.
199. Tseng YH, Huang KC, Liu ML, Shu WT, Sheu WH. Association between metabolic syndrome (MS) and bone mineral loss: a cross-sectional study in Puli Township in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 2:37-40.
200. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between Obesity and Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Korean Postmenopausal Women. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):857-863.

201. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4161-4.