

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER OSTEOPOROZ VE OSTEOPENİLİ
HASTALARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE
GHRELİN HORMONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil TOKTAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim ŞAHİN

MALATYA- 2010

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER OSTEOPOROZ VE OSTEOPENİLİ
HASTALARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE
GHRELİN HORMONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil TOKTAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim ŞAHİN

MALATYA- 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Osteoporoz Tanımı.....	3
2.2. Sınıflandırılması.....	4
2.3.Epidemiyolojisi.....	7
2. 4. Patogenezi.....	8
2.5. Risk Faktörleri.....	9
2.6. Klinik.....	10
2.7. Tanı Yöntemleri.....	11
2.8. Kemik Mineral Döngüsü.....	13
2.9. Tedavi.....	16
2.10. Ghrelin.....	20
2.11. Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	44
7. ÖZET.....	46
8. SUMMARY.....	48
9. KAYNAKLAR.....	50

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Osteoporozun sınıflandırılması.....	4
Tablo 2. Sekonder osteoporoz nedenleri.....	5
Tablo 3. Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırılması.....	7
Tablo 4. Osteoporoz risk faktörleri.....	9
Tablo 5. Kemik turnover belirteçleri.....	15
Tablo 6. Kemik döngüsünün lokal ve hormonal düzenleyicileri.....	15
Tablo 7. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	16
Tablo 8. Demografik özellikleri.....	30
Tablo 9. Çalışma ve kontrol grubunun KMY özellikleri.....	31
Tablo 10. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun KMY özellikleri.....	32
Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametre özellikleri.....	33
Tablo 12. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametre özellikleri.....	34
Tablo 13. Çalışma ve kontrol grubunun hormonal parametre özellikleri.....	35
Tablo 14. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun hormonal parametre özellikleri.....	36
Tablo 15. BK, Plt, Pro ve FSH düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 16. Ghrelin ortalama düzeyleri.....	37
Tablo 17. Çalışma, primer osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun KMY değeri ile ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 18. Ghrelin ile korelasyon gösteren çalışma parametreleri.....	40
Tablo 19. Tüm olgular, çalışma, primer osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunda ghrelin ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi....	41
Tablo 20. Tüm olgularda L T skoruna, çalışma ve kontrol grubunda F Z skoruna ghrelin hormonunun etkisi.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri...21	
Şekil 2. Ghrelin hormonunun büyüme hormonu üzerine etkisi.....22	

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 1. Çalışma ve kontrol grubunun ghrelin ortalama düzeyleri..... 38

Grafik 2. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun ghrelin ortalama düzeyleri..... 38

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALP	: Alkale Fosfataz
BK	: Beyaz Küre
BMC	: Bone Mineral Content
BMD	: Bone Mineral Density
BMI	: Body Mass İndeks
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DXA	: Dual Energy X-Ray Absorbsiyometre
DHEA-SO4	: Dehidroepiandrostenedion Sülfat
DKK	: Doruk Kemik Kitlesi
DPA	: Dual Foton Absorbsiyometri
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GHS	: Growth Hormone Secretory
GHRH	: Growth Hormone Releasing Hormone
GHRH-R	: Growth Hormone Releasing Hormone Receptor
g/cm²	: Gram/santimetre kare
g/cm³	: Gram/santimetre küp
HEXA	: Hexarelin
IGF-1	: İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü-1
ICV	: İntra Serebro Ventriküler
İÜBAP	: İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Geliştirme
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
LH	: Luteinizan Hormon
mg /dl	: Miligram/desilitre
mg/cm²	: Miligram/santimetre kare
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH	: National Institutes of Health
NPY/AGRP	: Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide

OC	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
PLT	: Trombosit
PRO	: Progesteron
PTH	: Paratiroid Hormon
SD	: Standart Sapma
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri
SPA	: Single Foton Absorbsiyometri
ST	: Stronsiyum
ST3	: Serbest Triiyodotironin
ST4	: Serbest Tiroksin
SXA	: Single Enerji X-ray Absorbsiyometri
TGF-13	: Transforming Büyüme Faktörü 13
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
QCT	: Kantitatif Kompüterize Tomografi
QUS	: Kantitatif Ultrasound

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, kemik kitlesinin kaybı ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin artışı ile karşımıza çıkan metabolik bir kemik hastalığıdır. Kemik mineral içeriğinin azalması nedeniyle dayanıklılığının azalması yani kalitesinin düşmesi olarakta tarif edilmektedir (1,2). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da yetmiş beş milyondan fazla insanı etkileyen, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 2.3 milyon kırığa sebep olan iyi tanımlanmış bir hastalıktır (3). Osteoporoz tanısının konulmasında iskelet sisteminin birçok bölgesinin kemik kütlesi, yoğunluğu ve mineral içeriğinin ölçüldüğü birçok yöntem bulunmaktadır. Kemik yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun en önemli göstergesi olup, kırık riskini ortaya koyan en kıymetli veri olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan kemik yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Ghrelin, 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından midede endojen bir ligant olarak keşfedilen, peptid yapıda bir hormondur. Ghrelin esas olarak mide mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip sırasıyla P/D1 ve X/A hücreleri tarafından üretilmektedir. Ghrelin reseptörü GHS-R1A osteoblastlarda saptanmış ve osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmaktadır (4). Kemikler üzerine pozitif etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen bunun direkt mi yoksa büyüme hormonu (GH) salınımı yoluyla mı olduğu bilinmemektedir. Ghrelinin osteoporoz üzerine etkisi konusunda insanlarda yapılan çalışmalar çok sınırlıdır.

Sıçanlarda ghrelin verilmesi in vivo kemik minerilazasyonunun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir. Sıçan calvaria primer osteoblast kültürlerinde, endojen ligand Growth Hormone Secretory (GSH) reseptörleri, osteoblast proliferasyonu oranı ve aktivitesi üzerine ghrelin düzeyinin etkisi değerlendirilmiş ve aynı deneyde, farklı özellikte 2 sentetik GSH olan Hexarelin (HEXA) ve EP-40737 ile ghrelin etkileri karşılaştırılmıştır. Ghrelin ve HEXA'nın düşük konsantrasyonlarda osteoblast proliferasyonunu anlamlı uyardığı gösterilmiştir. Endojen ghrelin ve sentetik GSH'nın osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını özel reseptörler aracılığı ile düzenlediği gösterilmiştir (4,5).

Yaşlı İtalyan erkeklerinde, serum ghrelin ve adiponectin düzeyleri ile kemik turnover markerleri ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, serum adiponectin, serum ghrelin, vücut yapısı, kemik mineral yoğunluğu, kemik alkalin fosfataz (ALP) ve karboksi-terminal telopeptid tip 1 kollagen değerlendirilmiş. Ghrelin düzeyinin, femur boynu, total femur ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğuyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak yaş, vücut kitle indeksi, kalsiyum alımı gibi faktörlerle düzeltilme yapıldığında serum ghrelin düzeyiyle sadece femur boynu kemik mineral yoğunluğunun önemli birlikteliğe sahip olduğu görülmüştür (6).

Çalışmamızdaki amacımız primer osteoporoz ve osteopeni tanısı konulan kadın hastalarda Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DXA) yöntemi kullanarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu değerleri ile ghrelin hormon düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek ve ghrelin hormon düzeyinin osteoporoz ve osteopeni etyolojisine olası katkısını değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma sonucu kemik kırılabilirliğine yatkınlık ve kırık riskinde artış ile karakterize sessiz, epidemik bir sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir (7). En sık görülen metabolik kemik hastalığıdır.

Osteoporozun ilk defa kesin tanımı 1829 yılında histolojik olarak gözele kemik anlamına gelen "porous bone" başlığı altında Strasbourg'lu patoloğ Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır. Fuller Albright tarafından 1948'de kemik içinde çok az kemik anlamına gelen "too little bone in bone" tanımlaması yapılmıştır (8,9). Riggs ve Melton tarafından 1982 yılında iki OP formu olduğunu, bunlardan birinin menopozda östrojen eksikliği ile ilgili postmenopozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, diğersinin ise kalsiyum eksikliği ve iskeletin yaşlanmasından kaynaklandığı senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimleri ortaya atılmıştır. Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altında oluşur; el bileği ve vertebra kırıkları ön plandadır. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir.

Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Osteoporoz tanısında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ilk kez 1994'te kemik mineral yoğunluğuna dayanan bir sınıflama geliştirmiştir. Bu nedenle 1996 Dünya Osteoporoz Kongresi'nde (Amsterdam) WHO tanı kriterleri kullanılarak OP tanımını, radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpünün kullanıldığı, ışının dual fotonlu olduğu, küçük çaplı ancak daha yüksek doğrulukta kısa çekim sürelerine olanak

tanyan ve tutarlı bir yöntem olan DXA yöntemi kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümlerine ve kırık varlığına göre yapılmaktadır. KMY, gr/cm² olarak ölçülmektedir. T skoru, genç erişkine göre KMY'nun standart sapma (SD) değeri iken, Z skoru kendi yaş grubuna göre olan SD değeridir. Buna göre genç erişkine göre KMY'nun -1 SD'nin altında olmasını “normal”, -1 SD ile -2,5 SD arasında olmasını “osteopeni: düşük kemik kitlesi”, -2,5 SD'dan fazla olmasını “osteoporoz”, -2,5 SD'nın üzerinde olması ve ek olarak bir ya da daha fazla kırık olması “yerleşmiş osteoporoz: şiddetli osteoporoz” olarak kabul etmektedir (10,11).

Preklinik dönemde hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bu asemptomatik dönem osteopeni olarak adlandırılmaktadır.

2.2. Sınıflandırılması

Günümüzde OP ile ilgili birçok sınıflama kullanılmaktadır. Tablo 1’de ayrıntılı bir OP sınıflaması verilmiştir (12,13).

Tablo 1. Osteoporozun sınıflandırılması

1-Etyolojiye göre	I - Primer osteoporoz A. İdyopatik osteoporoz - Juvenil - Adült B. İnvolyusyonel osteoporoz -Tip I- Postmenopozal osteoporoz -Tip II- Senil osteoporoz II - Sekonder osteoporoz
2-Lokalizasyona göre	- Genel osteoporoz - Bölgesel osteoporoz
3-Yaşa göre	- Juvenil osteoporoz - Erişkin osteoporoz - Senil osteoporoz
4-Tutulan kemik dokuya göre	- Trabeküler osteoporoz - Kortikal osteoporoz
5-Histolojik görünümüne göre	- Hızlı döngülü osteoporoz - Yavaş döngülü osteoporoz

En sık ve geçerli olan sınıflama, etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır (7,14).

Sekonder osteoporoz tüm osteoporoz vakalarının %5'inden azını oluşturur (15).

Sekonder OP nedenleri oldukça fazla sayıda olup bunlardan en sık karşılaşılanlar tablo 2'de sunulmuştur (16).

Tablo 2. Sekonder Osteoporoz nedenleri

Endokrin Hastalıklar-Metabolik Nedenler	Gastrointestinal Sistem Hastalıkları
1- Östrojen eksikliği Erken menopoz Ooforektomi Atletlerde amenore Turner Sendromu İatrojenik over yetmezliği Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik Gecikmiş puberte Primer testiküler yetmezlik	1- Malabsorpsiyon sendromu/ malnutrisyon 2- Çölyak hastalığı 3- Gastrik cerrahi 4- Kronik karaciğer hastalığı 5- Anokreksiya nevroza 6- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
2- Testosteron eksikliği 3- Hipertiroidi 4- Tip I diyabetes mellitus 5- Cushing sendromu, Addison hastalığı 6- Prolaktinoma 7- Hipopituitarizm, Akromegali 8- Hiperparatiroidi 9- Gebelik 10- Erişkin hipofofatazisi 11- Porfiri	Kronik İnflamatuvar Hastalıklar 1- Romatoid artrit 2- Ankilozan Spondilit
Konnektif Doku Hastalıkları 1- Osteogenezis imperfekta 2- Homosistinüri 3- Ehler-Danlos sendromu 4- Marfan sendromu 5- Skorbüt	Hematolojik ve Malign Hastalıklar 1- Multipl myeloma 2- Gaucher hastalığı 3- Mastositozis 4- Talasemi 5- Lösemi, lenfoma
Beslenme Bozuluğu ve Eksikliği 1- Diyetle kalsiyum eksikliği, vitamin D azlığı 2- Aşırı alkol alımı 3- Artmış protein tüketimi	İlaçlar 1- Alüminyum içeren antasitler 2- Antikonvülzanlar, Fenotiazin 3- Siklosporin, Metotreksat 4- Kortikosteroid, Lityum 5- Tiroid hormonları 6- GnRH agonistleri 7- Heparin
Diğer: İmmobilizasyon, Malignensi	

Primer Osteoporoz

Primer osteoporozda hastalığa neden olabilecek bilinen bir hastalık veya faktör yoktur. Tüm vakaların %95'inden sorumludur.

İdiyopatik Jüvenil Osteoporoz: Puberte öncesi genelde 8–14 yaşları arasında görülen ve kendi kendini sınırlayan nadir bir hastalıktır. Artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik yapımı ana patofizyolojik durumlardır. Uzun kemik korteksinde incelme, vertebralarda kama şeklinde kompresyon kırıkları ve şiddetli sırt ağrısı ile ortaya çıkar. Dorsal kifoskolyoz, kuş göğsü, anormal yürüyüş mevcut olup, selim bir hastalıktır. Ayırıcı tanıda osteogenezis imperfekta, cushing sendromu ve kemik iliği hastalıkları ilk akla gelenlerdir.

İdiyopatik Adült Osteoporoz: Daha çok 30–50 yaş arası erkeklerde görülür. Vertebra cisim kırıkları ile karakterizedir. Biyokimyasal parametreler ve kemik biyopsisi artmış kemik yıkımını işaret eder. Hastaların büyük bir bölümü sigara kullanmaktadırlar.

Tip I Osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz): 50–75 yaş arası postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar ve trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Kadınlarda erkeklere göre altı kat daha sıktır. Kemik kaybı menopoz sonrası ilk 3-4 yılda daha fazla olmaktadır. Östrojen eksikliği sonucu, kemik kaybı hızlanır, paratiroid hormon (PTH) sekresyonu azalır, kalsitonin sekresyonu artar. PTH salınımının azalmasına bağlı olarak, 1,25 (OH)₂D₃ vitamini sentezinde azalma olur ve böylece kalsiyum absorpsiyonu bozulurak kemik kaybı hızlanır. Patogenezinde, östrojen eksikliğiyle beraber, postmenopozal kalsitonin seviyesinin düşmesi, osteoklastik aktivitenin artıp osteoblastik aktivitenin azalması, beslenmenin bozulması ve fiziksel aktivitenin azalmasının da rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik bulgu düşük enerjili travmalar sonucu ortaya çıkan vertebra ve distal radius kırıklarıdır (17).

Tip II Osteoporoz (Senil osteoporoz): 70 yaşından sonra kadın ve erkeklerde hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir. Kemik kaybından sorumlu iki mekanizma bilinmektedir. Barğırsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması sonucu gelişen hiperparatiroidi ve osteoblastik aktivitenin azalmasıdır (18,19,20).

Proksimal humerus, femur, tibia, pelvis kırıkları ve çoklu kama tarzında vertebra kırıkları sıktır. PTH ve ALP düzeyleri hafifçe artmış ve 1,25 (OH)2D3 kan düzeyi azalmıştır (21).

Tip I ve Tip II osteoporozu olan hastaların özellikleri tablo 3'de karşılaştırılmıştır (22).

Tablo 3: Tip I ve Tip II Osteoporozun karşılaştırılması

	Tip I	Tip II
• Kemik Kayıp Hızı	Artmış	Yavaş
• Yapım/Yıkım	Osteoblast aktivitesi artar	Osteoblast aktivitesi azalır
• Kadın/Erkek Oranı	6/1	2/1
• Yaş	50-75	> 70
• Kemik Kaybı	Trabeküler	Kortikal
• Kırıklar	Vertebra, Distal radius	Vertebra, Kalça
• Serum Kalsiyum, Fosfor	Normal	Normal
• Total ALP	Normal	Normal
• PTH fonksiyonu	Azalır	Artar
• İdrarda Kalsiyum	Artar	Normal
• Kalsiyum Absorpsiyonu	Azalır	Azalır
• Nedenler	Menopoza bağlı faktörler	Yaşlanmaya bağlı faktörler

2.3. Epidemiyolojisi

Osteoporoz prevalansı, ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte yükselme göstermekte ve buna bağlı olarak osteoporotik kırıklar önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir (23,24). Osteoporoz; Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yetmiş beş milyondan fazla insanı etkileyen, Avrupa ve

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 2.3 milyon kırığa sebep olan iyi tanımlanmış bir hastalıktır (25).

Osteoporozda, morbidite oluşan kırıklar nedeni ile artar. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için, epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (26). Daha çok kadınlarda, özellikle ileri yaş grubunda sık görülen osteoporoz, Avrupa Birliği ülkelerinde günde 1700, yılda 650000 kırığa sebep olmaktadır (27).

Elli yaşlarında bir beyaz kadının geri kalan hayatında kalçasını kırma riski %16, vertebrasını kırma riski %32'dir. Osteoporozla bağlı bir kırığı olmuş kadında 1 yıl içerisinde yeni bir kırık olma olasılığı kırığı olmayan bir kadına göre 5 kat fazladır.

KMY'deki 1 SD azalma ile kırık riski 2.6 kat artmaktadır.

2.4. Patogenezi

Osteoporoz patofizyolojisinde üç faktör önemlidir. Bunlar doruk kemik kitlesi (DKK), kemik yapım-yıkım hızı ve kemiğin organik matriksindeki değişikliklerdir. DKK büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kitlesi olarak tanımlanır. DKK'ye erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bildirilmektedir. Bununla beraber diyetle yeterli kalsiyum alımı, normal pubertal gelişim ve fiziksel aktivite DKK'nin önemli belirleyicileri olmakla birlikte genetik faktörler, hormonlar, gebelik, laktasyon ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenir (28). Bu faktörlerden en fazla etkisi olan genetik faktörlerdir. Erkekler tüm yaşamları boyunca DKK'nin %20-30'unu yitirirler. Kadınlarda ise, bu süreç daha erken başlayıp menopoz sonrası hızlanır, kayıp %45-50'dir. KMY'nin her %10 azalışında kırık riski 2 kat artar.

Kemik yapım-yıkım hızı döngüsü normalde 120 gün sürer. Osteoporozda bu döngü hızı artmıştır.

Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler kemik döngüsünün artışına paralel olarak kemiğin tam mineralize olmamış ve immatür kısmı artacaktır (29).

2.5. Risk Faktörleri

Osteoporoz için risk faktörlerinin belirlenmesi, bu hastalıktan korunmada ilk adımdır. Kemik kitlesinin korunmasında en önemli faktörler genetik, hormonal durum, beslenme, kemiğe mekanik yüklenme ve yaşam şeklidir. Adolesan dönem süresince ulaşılan kemik kitlesi ne kadar yüksekse, osteoporoz riski de o kadar azdır. Kadınlar bu periyodun sonunda erkeklerden daha düşük kemik kitlesine sahip olurlar. Bundan dolayı kadınlarda osteoporoz ve kırık riski, erkeklere göre daha fazladır (30).

Tablo 4, hastaların OP açısından risk faktörleri bildirilmiştir (31).

Tablo 4. Osteoporoz risk faktörleri

• Yaş > 65	• Düşük kemik kitlesi
• Bayan	• Kas zayıflığı
• Beyaz ırk ve Asyalı olmak	• Kronik immobilizasyon
• Vertebral kompresyon kırığı	• İnce vücut yapısı
• 40 yaş üzerinde kırık	• Antikonvülzan ilaç kullanımı
• Ailede osteoporozla bağlı kırık	• Düşük kalsiyum alımı
• Sistemik glukokortikoid kullanımı (>3 ay)	• Sigara kullanımı
• Malabsorbsiyon sendromu	• Aşırı alkol alımı
• Vertebral deformite	• Aşırı kafein tüketimi
• Direkt grafide osteopenik görünüm	• Düşük vücut ağırlığı (< 57 kg)
• Sürekli fazla protein alımı	• Kronik heparin, warfarin
• Erken menopoz (< 45 yaş)	• Fiziksel aktivite
• Nulliparite	• Genç menarş
• Vejeteryan diyet	• Annede osteoporoz varlığı

Tirotoksikozis, hiperparatiroidizm, cushing sendromu, tip I diyabetes mellitus, hiperprolaktinemi, hipogonadizm, akromegali, osteogenesis imperfekta,

anoreksia nevrosa, çölyak hastalığı, romatoid artrit, hemolitik anemi, fenilketonüri, endometriozis, sarkoidoz, turner sendromu, kemik kaybına neden olan kronik hastalıklarda risk faktörüdür (32,33,34).

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler belirlenebilir ve değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırık oluşumu önlenir.

Obezite osteoporozdan koruyucu bir faktör gibi görünmektedir, bu artmış iskelet yüklenmesi ve postmenopozal kadınlarda adipoz dokuda artmış endojen östrojen yapımı ile ilişkilidir.

2.6. Klinik

1. Kırıklar

2. Deformite

3. Ağrı: Akut ve kronik ağrı

4. Dizabilite (Engellilik):
- a) Vücut imajında bozulma
 - b) Emosyonel bozukluklar
 - c) Fonksiyonel kısıtlılık
 - d) Yorgunluk

1. Kırıklar: Atravmatik özelliğindedir.

A. Vertebra kırıkları (K/E=7/1): En sık kompresyon kırığı şeklinde ve T11, T12, L1 ve L2 vertebralarda ortaya çıkar.

a) Akut ağrı: Lokalize, şiddetli, hareketle artar, yatmakla geçer. Ağrı 4-6 haftada azalarak geçmektedir.

b) Radiküler ağrı: Kuşak tarzında olmaktadır.

c) Kronik ağrı: Postüral kas ağrısı, kas spazmı şeklindedir.

B. Periferik kırıklar (K/E=2/1)

• Femur boynu, önkol (colles) kırıklar sık görülmektedir.

• Ortopedik yaklaşım gereklidir.

• Kırık kaynaması gecikmez (35).

2. Deformite: Gibbozite, torasik kifoz artışı, sakral ve lomber lordoz azalması, vertebradaki kırık sayısı ile orantılı progresif boy kısalığı oluşmaktadır.

Omuzlar öne doğru çıkar. Servikal lordozun artması ile başın ağırlık çizgisi öne doğru deviye olur (36).

2.7. Tanı Yöntemleri

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri: Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle KMY kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerden biri olarak kabul edilmektedir. KMY ölçümü klinikte, pratikte ve araştırmaların yürütülmesinde önemli bir adım olmuş ve osteoporoz tanısı, osteoporotik fraktür riskinin tahmini ve tedavinin izlenmesine yeni bir boyut kazandırmıştır.

1. Single foton absorpsiyometri (SPA): Kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel almaktadır. SPA sisteminde radyasyon kaynağı olarak iyot 125 kullanılmaktadır. Ölçülen kemik bölümü kortikaldir. SPA ile kortikal alan dansitesi g/cm² olarak verilmektedir. SPA halen ekonomik olması radyasyon alımının az olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle birçok merkezde kullanılmaya devam edilmektedir (37).

2. Dual foton absorpsiyometri (DPA): DPA'da radyasyon kaynağı olarak gadolinyum 155 kullanılır. DPA ile trabeküler ve kortikal kemik ölçülür (38) .

3. Single enerji X-ray absorpsiyometri (SXA): Kemik yoğunluğu ölçümünde X-ray kaynağı kullanan bir sistemdir. SPA'dan farkı radyasyon kaynağı olarak radyoaktif iyot yerine röntgen tüpünün bulunmasıdır (38).

4. Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA): Bu sistemde de radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. Bu yönü ile SXA'ya benzer ancak ışın dual fotonludur. DXA'nın tutarlılığı %1.3 olarak bildirilmiştir. DXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülür. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler; lomber vertebra (L2-L4) ve kalçadır. Ölçülen değerle gr olarak BMC (Bone Mineral Content) ya da gr/cm² olarak BMD (Bone Mineral Density) verilmektedir (39).

DXA ile yapılan ölçümlerde iki değişik karşılaştırma parametresi kullanılmaktadır. Z skorlanması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı göstermektedir. T skoru ise belli bir yaşta belirli bir cins ve ırktaki normal popülasyonun standart deviasyonu cinsinden değerlerini gösterir (38,40).

Tüm vücut DXA ölçümü daha çok kortikal kemik hakkında fikir verdiğinden senil osteoporozun takibinde daha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca kalça ve diz protezli hastalar için ortopedik çekim ve analizi de yapılabilmektedir (39).

5. Kantitatif kompüterize tomografi (QCT): Bilgisayarlı tomografi cihazlarıyla kemik dansitesinin ölçülmesi absorpsiyometri ile aynı temele dayanır. QCT ile trabeküler, kortikal veya integral kemik ölçümü periferik ya da santral olarak yapılmaktadır. QCT’de single-dual enerjili teknikler kullanılabilir. L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mg/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir.

DXA ve DPA’nın planar ölçüm yapması ve g/cm² cinsinden BMD vermesine karşın QCT ile volümetrik ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve BMD gr/cm³ olarak verilmektedir. CT’nin en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda ve gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DXA için handikap oluşturabilecek, etkilerinden bağımsız olarak ölçüm yapılabilmesi oluşturmaktadır (39).

6. Kantitatif ultrasound (QUS): Özellikle son yıllarda tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. QUS ultrasonik dalgaların katı cisimlerin (kemik) içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kemikten ultrason geçişinin mineral yoğunluğu ile iyi bir korelasyon sağladığı gösterilmiştir. Tibia, patella, topuk gibi periferik sahalarda, kemiklerin yüzeyel bulunduğu bölgelerde ölçüm yapılabilir (41).

7. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI): Trabeküler kemik yapısı belirlemek ve yoğunluğunu ölçmek amacı ile kullanılan bir yöntemdir. Şüpheli osteoporotik fraktürlerin tespitinde yararlıdır (41).

Sessiz kırıkların göstermedeki duyarlılığı kemik sintigrafisinden daha iyidir (37).

8. Kemik sintigrafisi: Kemik mineral yoğunluğu azalmasına bağlı olarak kırıkların tespitinde ve bunların eski ya da yeni olup olmadığını ayırt etmede başarılı bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca bölgesel osteoporoz tanısının doğrulanmasında da kullanılabilir (37).

Kemik Biyopsisi: Kemik tutulumu olan hastalıkların ayırıcı tanısında, hızlı veya yavaş döngülü osteoporozun ayırt edilebilmesi amacıyla kullanılmaktadır (37).

Laboratuvar Yöntemleri: Kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer enzimleri, serum alkalen fosfataz, serum kalsiyum, fosfor, total protein, albümin, üre, kreatinin, tiroid hormonları, parathormon, idrarda kalsiyum, idrar kreatinini sekonder osteoporoz olasılığını dışlamak için mutlaka yapılmalıdır.

Osteoporozda görülen kemik kaybı rezorbsiyon ve formasyon arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Menopoz kadar kemik döngüsünde kısmen küçük değişiklikler olurken menopozdan sonra rezorbsiyonun formasyonundan fazla olması nedeniyle kemik döngüsü premenopoz değerlerinin %60-80'inin üzerine çıkabilir.

2.8. Kemik Mineral Döngüsü

Kemik turnoverinin biyokimyasal göstergeleri, kemik hastalığını değerlendirmede çok faydalı ve non invaziv bir yöntemdir. Biyokimyasal parametrelerle kemik metabolizmasındaki bozukluğun yüksek veya düşük bir döngü hızı sonucu ortaya çıktığı gösterilebilir.

Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenir. Puberte döneminde hızlı iskelet gelişimine bağlı olarak artmaktadır. Karboksile fraksiyonu kemik kitlesinde azalma ve yüksek kırık riski ile beraberdir.

Total alkale fosfataz, osteoblast fonksiyonunun en iyi göstergelerinden biridir. Osteoblastlar tarafından sentezlenir. Ayrıca bağırsaklar, karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim grubundandır. Plazma konsantrasyonu osteoblastlardan sekresyon ve karaciğerden yıkım hızına bağlıdır. Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan kemik alkale fosfataz ölçülmelidir (42).

Rezorbsiyonun belirleyicileri arasında idrar kalsiyum/kreatinin oranı, idrar piridinolin ve deokspiridinolin, N telopeptit çapraz bağları, C telopeptit ve serum tartarat rezistan asit fosfataz düzeyleri bulunur. Ancak günümüzde serbest kollajen telopeptitleri kemik rezorbsiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en iyi göstergelerdir.

Asit fosfatazlar, osteoklastlar, pankreas, dalak, eritrosit, uterus, lökosit ve trombositler tarafından sentezlenir (43,44). Osteoklastlara spesifik olanı tartarat dirençli asit fosfatazdır. Aktivitesi kemik rezorbsiyon hızı ile iyi bir etkileşim gösterir (45).

Beta-2 mikroglobülin inflamatuvar durumun belirleyicisi olarak kullanılmakla beraber, postmenopozal kadınlarda serum tartarat rezistan alkale fosfatazı ile iyi bir korelasyon gösterir.

Kemik döngü göstergeleri için numunelerin, kan ve idrar değerlerinin gün içinde değişiklik gösterebilmesi nedeni ile bir gecelik açlığı takiben, sabah erken saatlerde verilmesi önerilmektedir (46).

Kemik turnover belirteçleri tablo 5’de verilmektedir (42,47,48,49).

Kemik döngüsünün lokal ve hormonal düzenleyicileri tablo 6’da verilmektedir.

Tablo 5. Kemik turnover belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri	Kemik yıkım belirteçleri
Serum: Osteokalsin Total alkale fosfataz Kemik spesifik alkale fosfataz Prokollajen Tip I C-terminal telopeptit Prokollajen Tip I N-terminal telopeptit	Serum: Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz bağlı peptidi Tartarat rezistan asit fosfataz Kemik sialoprotein Üriner: Hidroksiprolin Deoksipiridinolin Total piridinolin Serbest piridinolin Serbest deoksipiridinolin Tip I kollajenin aminoterminal çapraz bağlı peptidi Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz bağlı peptidi

Tablo 6. Kemik döngüsünün lokal ve hormonal düzenleyicileri

Lokal Faktörler	Hormonal Faktörler
IGF I ve IGF II TGF beta PDGF Prostaglandinler Beta-2 mikroglobulinler IL 1, 2, 3, 6, 8, 11	PTH Kalsitonin İnsülin Büyüme hormonu Glukokortikoidler 1,25 Dihidroksi vit-D3 Tiroid hormonları Seks steroidleri

2.9. Tedavi

Osteoporoz tedavisinde amaç hastanın yakınmalarını gidermek ve yaşam kalitesini artırmak, kaybolan kemik kütlesini yerine koymaya çalışmak, komplikasyonları önlemek, geciktirmek ve oluşmuş komplikasyonları tedavi etmek, osteoporozun sekonder nedenlerini araştırıp tedavi etmektir.

En iyi tedavi yöntemi yaşam kalitesini de artıran primer korunmadır. Osteoporozdan ve kırık oluşumundan korunmaya önem verilmelidir. Gelişme çağında kalsiyum, yeterli protein, karbonhidrat, yağ gibi gıdaların dengeli bir şekilde alınması gerekir. Doruk kemik kitlesi ile osteoporoz arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Sigara, alkol ve aşırı kafeinden uzak durmak gerekir (50).

Kemik metabolizmasını olumlu yönde etkileyen kalsiyum ve vitamin D içeren besinlerin yeterli miktarda alınması; kemik sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek gıda, alışkanlıklar ve ilaçlardan uzak durulması ve fiziksel aktivitenin desteklenmesi önemlidir (51).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar kemik yıkımını azaltanlar ve kemik yapımını arttıranlar olarak 2 gruba ayrılır. Kullanılan ilaçlar Tablo 7’de verilmektedir (52).

Tablo 7. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kemik yıkımını azaltanlar	Kemik yapımını arttıranlar
Östrojen-Progesteron	Fluorid (NaF, Monofluorophosplat)
Vitamin D ve aktif metabolitleri	Kemik büyüme faktörleri (IGF I - II, TGF)
Kalsiyum	Paratiroid hormon
Kalsitonin	Paratiroid hormon reseptör agonistleri
Bifosfonatlar	Vitamin D analogları
Selektif östrojen reseptör modulatörleri (SERM)	Stronsiyum tuzları
İpriflavon	Zeolit A
Tibolon	Anabolik steroidler
Tiazid diüretikler	İpriflavon

Östrojen-Progesteron: Östrojenin kemik metabolizması üzerine etkileri; prostaglandin sentezinin inhibisyonu, sitokinlerin sentezinde yavaşlama, büyüme faktörlerinin sentezinde artış, kalsitonin üzerinde olumlu etki gibi doğrudan veya dolaylı etkisi vardır.

Östrojenin progesteron ile kullanılması kemik kaybını azaltarak, kalça ve vertebrada kırık riskini azaltmaktadır. Endometrium kanseri riskini azaltır. Progesteron östrojenin lipid üzerine olumlu etkisini engeller.

Kemik yoğunluğunu korumak için 1-2 mg östradiol (E2) ya da 0,625 mg konjuge östrojen dozu yeterlidir (53,54). Kemik kitlesinin devamı, kaybın önlenmesi için E2 kan düzeyi 40-60 pg/ml seviyesinde tutulmalıdır (55).

Vitamin D ve aktif metabolitleri: D vitamini türevleri; D vitamini (kolekalsiferol), 25 (OH) D vitamini (kalsiferol), 1.25 (OH)₂ D₃ vitamini (kalsitriol) ve 1- α (OH) D vitamini (alfakalsidiol)'dir. Postmenopozal kadınlarda D vitamini takviyesi bağırsaktan kalsiyum emilimini artırarak negatif kalsiyum dengesini düzenler. Ancak yaşlandıkça bağırsaktaki vitamin D reseptörleri de azaldığından vitamin D₂'ye yanıt azalır. Serum 25- hidroksivitamin D düşüklüğü PTH artışına neden olmakta ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır (56,57). Günlük D vitamini dozu 400-800 IU'dir.

Kalsiyum: Tedavide en sık kullanılan preparattır. Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinse göre değişir. NIH (National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinse göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri; erkeklerde 25-65 yaş arası 1000 mg/gün, kadında 25-50 yaş arası 1000 mg/gün, postmenopozal dönemde östrojen alan hastalarda 1000 mg/gün, almayanlarda 1500 mg/gün, 65 yaş üzeri 1500 mg/gün olarak tavsiye edilmiştir (58).

Kalsitonin: Tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden salgılanan 32 aminoasitten oluşan polipeptid yapıları bir hormondur. Etkisi osteoklast aracılığıyla kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Kalsitonin, tübüler kalsiyum geri emilimini inhibe ederek serum kalsiyum seviyesini düşürür. Osteoklast oluşumunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kalsitonin, akut ağrılı vertebra kırıklarında analjezik

etkiye de sahiptir (59). Postmenopozal osteoporozu bulunan 1255 kadına 5 yıl süre ile günlük olmak üzere 200 İÜ nazal sprey şeklinde verilen salmon kalsitoninin vertebral fraktür riskinde %33 oranında düşme sağladığı tespit edilmiştir (60). Kalsitonin osteoklast aktivitesini ve sayılarını baskılatarak kemik BMD'sini artırmaktadır. Kadın ve erkeklerde fraktür riskini düşürmesi için yaklaşık 12–18 ay düzenli kullanılması gerekmektedir (61).

Bifosfonatlar: Kemiğin hidroksiapatit kristallerine karşı büyük bir afinite gösteren sentetik yapılı ilaçtır. Osteoklastların fonksiyonlarını inhibe etmek suretiyle etki göstermektedirler. Bifosfonatlar kemik mineral yoğunluğunda artış oluşturmaktadır. En sık kullanılan bifosfonatlar alendronat, etidronat, risedronat, klodronat, tiludronat, ibandronat ve pamidronattır (62).

Tüm bifosfonatlar gastrointestinal yoldan zayıf absorbe olurlar ve biyoyararlanımları yiyecek veya kalsiyum içeren sıvılarla alındığında belirgin olarak azalır. Bu nedenle yiyeceklerden bir saat önce alınmalıdır.

Selektif östrojen reseptör modulatörleri (SERM): Kemik ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, uterus ve meme dokusunda ise östrojen antagonisti olarak etki gösterirler. Trifeniletilen (tamoksifen, toremifen, droloksifen ve idoksifen), chroman (levormeloksifen), benzotiofenler (raloksifen ve LY 353381) invitro prelinik araştırmalarda östrojene agonist ve antagonis özelliklere sahip bileşiklerdir. Raloksifen bir non steroid benzotiofendir. Raloksifen ile yapılan çalışmalarda meme ve uterus dokusunu stimüle etmeden kemik kaybını durdurmaktadır (63). Raloksifenin yaklaşık %60'ı oral alınımından sonra absorbe olur ve ortalama yarılanma süresi ise 28 saattir. Raloksifenin kemik yıkımını azaltıp ve kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olmaktadır. Raloksifenin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi şu an sadece vertebral kırık riskini azaltabildiği yönündedir. Raloksifen kullanımında en sık görülen yan etki, ateş basmasıdır (64,65).

İpriflavon: Postmenopozal OP'lu kadınlarda kemik kitlesi üzerine faydalı etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Ama kırık riskini azaltıcı etkinliği henüz ortaya konmamıştır (66).

Tiazid diüretikler: Epidemiyolojik çalışmalarda tiazid alan olguların KMY değerinin tiazid almayan gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. OP'lu kişilerde diüretik verilecekse tiazid diüretikler tercih edilmelidir (67).

Fluorid: İn vitro olarak osteoprogenitor hücrelerin proliferasyonlarını ve kemik hücrelerinin aktivitesini artırmak sureti ile kemik yapımını artırmaktadır. Kortikal kemikten daha fazla trabeküler kemiklerde daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Farmakolojik dozlarda (20–50 mg/gün) iskelet kütlelerinde artış sağlar. Yüksek dozlarda kemik mineralizasyonunu bozmaktadır (68).

Paratiroid hormon: Polipeptid yapıda bir hormondur. Kemik ve kalsiyum homeostazının ana düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. Yüksek plazma konsantrasyonları kemik rezorpsiyonunu stimüle etmekle birlikte, düşük dozlarda intermitent verildiğinde ise kemik formasyonunu stimüle etmektedir. Bu etkisi; kemik hücrelerinden insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve transforming büyüme faktörü 13 (TGF-13) üretimini artırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. PTH daha ziyade trabeküler kemikte, dolayısıyla omurgada etkin olmaktadır, kalçada etkisi azdır (69).

Stronsiyum (ST): Kemik üzerine etkileri, dozajına önemli oranda bağımlıdır. Yüksek dozdaki ST, kalsitriolü ve kemik mineralizasyonunu azaltır. Diğer yandan düşük dozlarda oral ST verilmesinin, sıçanlarda osteoid ve trabeküler kemik hacmini artırdığı, mineralizasyonu etkilemediği gösterilmiştir. Kısa süreli olarak verilen düşük dozların, geçici olarak osteoklastik aktiviteyi azalttığı ve uzun süreli kullanımda ise kemik yapımını uyardığı ve olumlu trabeküler kemik dengesi sağladığı saptanmıştır (70,71).

Anabolik Steroidler: Anabolik steroidlerin kemik üzerindeki etkilerini nasıl oluşturdukları bilinmemekte olup osteoblastlar üzerine veya onların öncüllerine direkt etki ve/veya kemik yıkımını önleme olarak tahmin edilmektedir (72).

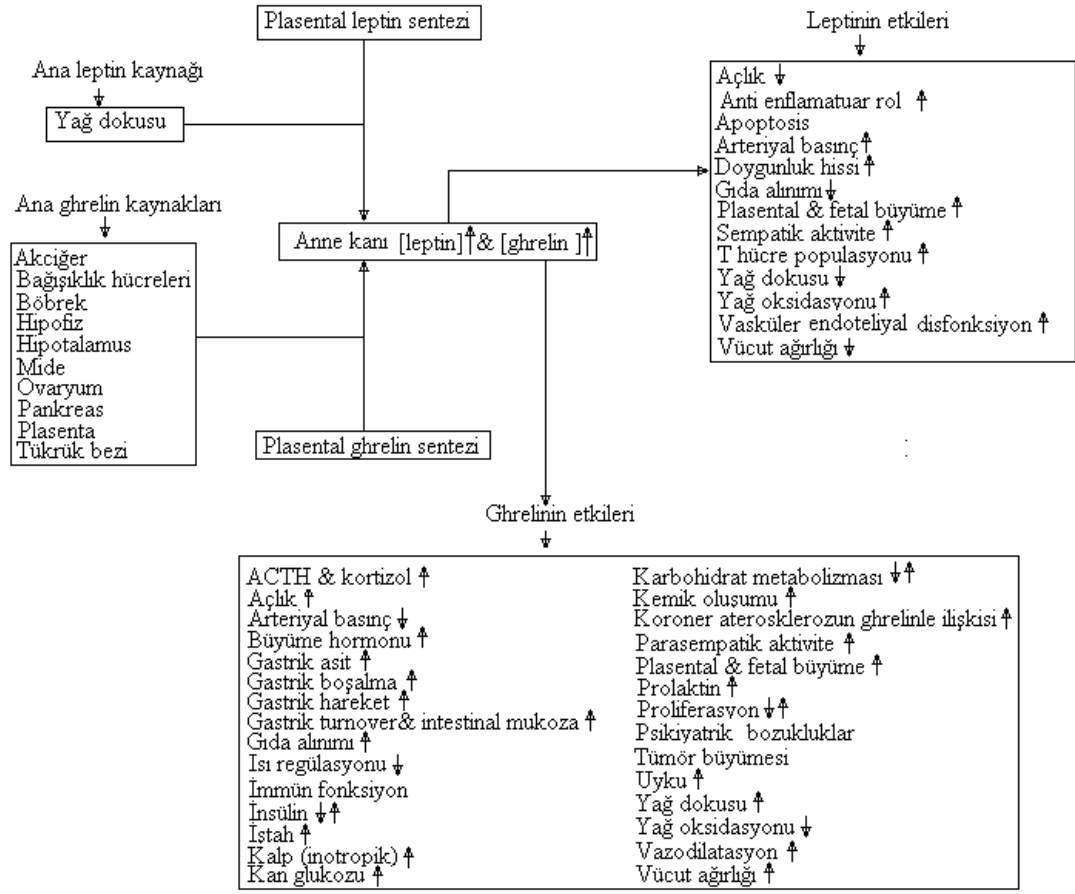
2.10. Ghrelin

Ghrelin, 1999 yılında Japon araştırıcı Masayasu Kojima tarafından keşfedilen ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanan 28 aminoasitten oluşmuş polipeptid yapılı hormondur. Başlıca salınım yeri mide oksintik mukozasındaki A- benzeri hücrelerdir (73). Hormon hem dokularda hemde kanda aktif ve inaktif olmak üzere iki formda bulunmaktadır (74). Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükruk bezi, tiroid bezi, ince barėırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem (75), meme (76) ve dişlerde de sentezlenmektedir (77).

Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relin” (salgılama) sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir (73). Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (78). Yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Açlık durumunda seviyesi artar gıda alımı sonrasında azalır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece saat 02.00 ile 04.00 arasındadır.

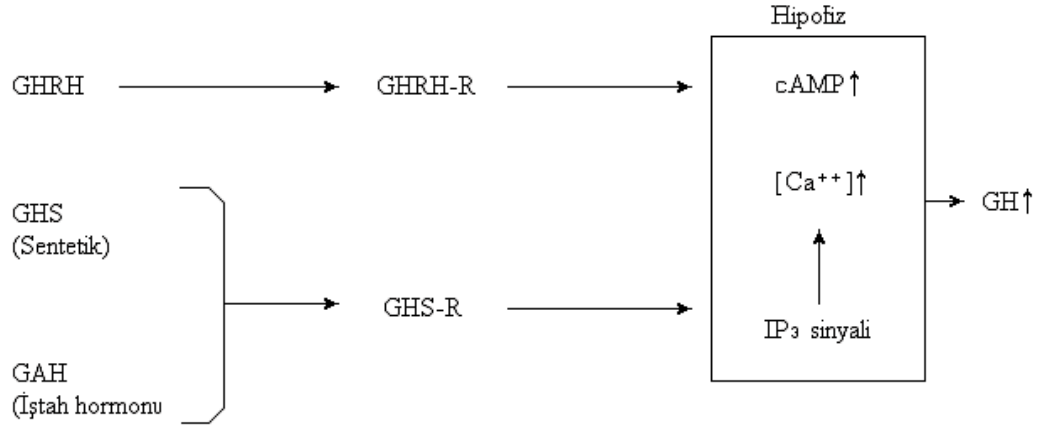
2.11. Ghrelinin Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Ghrelinin GH, adenokortikotropik hormon (ACTH) ve prolaktin salınımı, beslenme, gastrik asit sekresyonu, gastrik motilite ve hücre proliferasyonu gibi birçok farklı sistemi etkilediği bilinmektedir. Ghrelinin başlıca etkileri Şekil 1’de özetlenmiştir (74,79,80,81).



Şekil 1. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

Büyüme hormonu salgılamasına etkileri: Ghrelinin GH ile ilişkisi ilk keşfedilen etkilerindedir. GH salgılamasını iki farklı yolla gerçekleştirmektedir. Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) hipofiz içine büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörü (GHRH-R) vasıtasıyla girer ve intraselüler siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesini yükselterek GH salgılamasını uyarır. İkincisinde ise büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretagogues, GHS) ya da GAH'nın hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (Growth Hormone Secretagogues Receptor, GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler kalsiyum iyonu derişiminin yükseltilmesiyle GH salgılamasını uyarılır (Şekil 2).



Şekil 2. Ghrelin hormonunun büyüme hormonu üzerine etkisi

Ghrelin ve GHRH'nin birlikte verilmesi sinerjik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. Yani tek tek verilmesine göre birlikte verilmesi büyüme hormonunun salınımını daha da fazla arttırmaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile vagus sinir arasında da bir bağlantı bulunmaktadır. Çünkü vagus siniri kesildiğinde ghrelin verilmesine rağmen büyüme hormonu salınımı aşırı derecede düşmektedir (82).

Isı üzerine etkisi: Santral ya da periferal yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmakta, uygulama şekline göre ise ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Bu ısı değişiminin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (83).

İştah üzerine etkisi: İştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir. Ghrelin, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile arküat nükleus ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı arttırmaktadır. Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır. GAH, hipotalamusta lokal

olarak sentezlenmekte ve direkt olarak ARC'deki Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır (75).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Gönüllü insan deneklerine ghrelin verildiğinde arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürdüğü bulunmuştur. Ghrelin kardiyak kan atım miktarını arttırmaktadır ve bu etkisi sistemik vasküler direnci azaltmasına bağlı olduğu saptanmıştır (84).

Uyku üzerine etkisi: Uykuyu arttırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiği daha önceki bazı çalışmalarda gösterilmiştir (85).

Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri: Ghrelin akut olarak intravenöz enjeksiyonu sonrasında insanlarda insülin sekresyonunu inhibe eder ve glukoz düzeyleri artar (86). Ghrelin GH reseptör antagonisti benzer etkiler göstererek insülin direncini artırır (87).

Yağ dokusuna etkileri: Kemirgenlerde kronik ghrelin alımı vücut yağ düzeylerini artırır (88). Ghrelin veya GHS'lar dolaşımdaki leptin düzeylerini ve mRNA ekspresyonunun artırır ve resistin mRNA ekspresyonunu inhibe eder (89). İnsulin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin kahverengi yağ dokusuna, in vitro ghrelin uygulanmasından sonra inhibe olur (90). Bunlar ghrelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını gösterir.

Gastrointestinal etkileri: Yapılan çalışmalarda intravenöz ghrelin uygulanmasının doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir (91). Ghrelinin intraserebroventriküler uygulanması da gastrik asit salgılanmasını artırır (92).

Leptin üzerine etkileri: Hematopoietik sitokinlerin yapısına benzeyen leptin, 4 α sarmal yapmakta ve Cys 96–Cys 146 arasında bir disülfid bağı içermektedir. Leptin beyaz ve kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituiter bez, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsisyotrofoblast gibi birçok dokudan sentezlenir (Şekil 1).

Ghrelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmakta ve antagonist olarak çalışmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır. Her iki hormonun düzeyleri açlık tokluk, glukoz ve diyet, insülin, bağırsak hormonları, leptin, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, obezite, cinsiyet, polikistik over sendromu, enerji düzeyi, insülin direnci ve diyabetes mellitus, GH eksikliği, akromegali, hipo ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi faktörlere bağılı olarak ayarlanmaktadır. İntraserebroventriküler olarak leptin uygulandığında, arteriyal basınçta yükselme (93), ghrelin uygulandığında ise düşme olduğu gözlenmiştir (84,94).

Obestatin üzerine etkileri: Obestatin anorektik bir peptid olup, 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (95). Kilo alımını baskılamaktadır. İnsan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Obestatin, ghreline zıt etki göstermektedir. Farelerde intraserebroventriküler ve sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmek ve kilo alımını baskılamaktadır. Etkisini hücrelerde cAMP miktarını artırarak göstermektedir (96,97).

Otonomik sinir sistemi üzerine etkileri: Leptinin sempatik aktiviteyi arttırmasına karşın ghrelin, sempatik aktiviteyi önleyerek ve vazodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. İntra serebro ventriküler olarak ghrelin enjeksiyonu nükleus traktus solitarius ile, kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görevli olan vagusun dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır. Üçüncü ventriküle GAH'ın 1 nmol intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (99). Ghrelinin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (84,98).

Vagus sinirine etkileri: Ghrelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği açıkça kanıtlanmıştır. Vagal afferentin blokajı periferel ghrelinin indüklediği beslenme etkisini kesmekte, NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı ise vagotomi ile inhibe edilmektedir (93). Ghrelin spontan vagal afferent frekansını düşürmekte buna karşın bombesin, kolesistokinin, obestatin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır. Böylece, ghrelinin vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıttır. Vagus siniri kesildiğinde iştah değişmektedir. Bu da ghrelin derişiminden bağımsız olarak vagus sinirinin iştahı etkilediğini göstermektedir (100).

Antiinflamatuvar etkisi: Ghrelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden ghrelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna bağılı olarak immun sistemde ghrelinin anti-inflamatuvar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (101) .

Endokrin etkileri: Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ghrelin uygulaması hipofizden salınan ACTH, prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) veya tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerine etki yapmazken GH salgısını arttırdığı belirlenmiştir (102). Gönüllü bireylerle yapılan deneysel çalışmalarda ghrelin uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizolü stimüle etmektedir.

Kemik ve dış dokusuna etkileri: Kemikler üzerine pozitif etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen bunun direkt mi yoksa GH salınımı yoluyla mı olduğu bilinmemektedir. Ratlarda ghrelin osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Dişi sıçanlarda 12 hafta boyunca GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir (4,5). Gastrektomi canlılarda kemik kaybına neden olmaktadır. Ghrelinin ana sentez yeri olan midenin yani fundus bölgesinin bu ameliyatlara çıkarılması sonucunda ghrelin havuzunda bir açık oluşması ve buna bağılı olarak kemik doku kaybı ortaya çıkması bunun muhtemel sebebi olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Grubu

Bu klinik çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran yeni tanı konulmuş, herhangi bir ek hastalığı olmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü 20 primer osteoporoz ve 20 osteopeni tanısı olan toplam 40 hasta alındı. Osteoporoz dışında sistemik hastalığı olanlar, tedavi başlananlar ve metabolik parametreleri değiştirebilecek ilaç/madde kullanım öyküsü bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve düzenli ilaç kullanımı olmayan 20 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmamız hakkında bilgilendirilen ve yazılı onam alınan hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, mesleği, sosyoekonomik düzeyi, ek hastalıkları sorgulandı ve çalışma formuna kaydedildi. Hastanemizdeki Enlil Hastane Otomasyon Sistemi kullanılarak poliklinik doktoru tarafından daha önce sekonder osteoporozu dışlamak için istenen rutin kan tetkik sonuçları ve Açık Ghrelin düzeyi çalışma formuna kaydedildi.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- 18 yaş ve üzeri olmak
- 2- Kadın olmak
- 3- Primer Osteoporoz
- 4- Osteopeni hastaları
- 5- Benzer yaş grubunda sağlıklı kontrol olguları

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 1- 18 yaş altı olması
- 2- Erkek olmak
- 3- Sekonder osteoporoz tanılı hastalar
- 4- Gastrektomili hastalar

Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal ve hormonal ölçümler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Plazma ghrelin düzeyleri ölçümü amacıyla; primer osteoporoz, osteopeni ve kontrol gruplarından 9 saat açlıktan sonra KE2 3,6 mg EDTA içeren tüplere 2 mililitre venöz kan örneği alındı. Soğuk zincire uyularak +4 C'de 5000/dakika devirde 10 dakika santrifüje edilerek serumlarına ayrıldı. 1 ml serum içine proteaz inhibitörü olan aprotinininden 20 ünite eklendi. Örneklerin tümü aynı zamanda çalışılmak üzere -20 C'de saklandı.

Açıl Ghrelin (Cat No: A05106, Human Acylated Ghrelin Enzyme Immunoassay KIT, SPI BIO Bertin Pharma Biotect, Montigny le Bretonnex) ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar ghrelinin birimi pg/ml olarak alındı. Ghrelin çalışma kitlerinin temini için İÜBAP (İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Geliştirme)'a başvuruldu ve İÜBAP projede kitin temini için maddi destek sağladı.

Kemik Dansitometri Değerlendirilmesi

Olguların kemik dansitometre sonuçları, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nükleer Tıp Bölümü Kemik Dansitometre Ünitesinde Hologic marka QDR 4500 W (S/N 49584) model cihaz kullanılarak kaydedilen ölçümlerden elde edildi. Lomber vertebra total ve femur total kemik mineral yoğunluğu, T skor, Z skor ölçüm sonuçları dikkate alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 11.0 (SPSS for Windows, 11.0, SPSS Inc., USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, en büyük ve en küçük değerler hesaplandı.

Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için parametrik verilerde Independent Samples T testi, non-parametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler ise Ki-Kare Testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov Testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde, çalışma grubu için Spearman Korelasyon Analizi, primer osteoporoz alt grubu için Spearman Korelasyon Analizi, osteopeni alt grubu için Pearson Korelasyon Analizi ve kontrol grubu için Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Lineer regresyon analizinin stepwise metodu, çoklu faktörlerin ghrelin ve KMY'nun üzerine olan etkisini göstermek için uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

4.BULGULAR

1996 Dünya Osteoporoz Kongresi'nde WHO tanı kriterlerine göre DXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMY değerini, genç erişkine göre KMY'nun -1 SD'nin altında olmasını "normal", -1 SD ile -2,5 SD arasında olmasını "osteopeni", -2,5 SD ve daha fazla olmasını "osteoporoz" olarak tanımlandı.

Çalışmamızda, DXA ölçüm değerlerinin T skoruna göre primer osteoporoz ve osteopeni hastaları çalışma grubuna, T skor değeri normal olanlar kontrol grubuna dahil edildi. Çalışma grubu, primer osteoporoz alt grubu ve osteopeni alt grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan kişilerin hepsi kadındı.

Çalışmaya, çalışma grubunda yaş ortalaması 50.65 ± 9.93 (26–66) yıl olan 20 primer osteoporoz (yaş ortalaması $50,45 \pm 8,75$ yıl) ve 20 osteopeni (yaş ortalaması $50,85 \pm 11,21$ yıl) hastası toplam 40 hasta ve yaş ortalaması 48.40 ± 9.81 (34–71) yıl olan 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu alındı. BMI ortalaması çalışma grubunda 25.98 ± 4.15 (19.05-36.90) ve kontrol grubunda 28.26 ± 3.13 (22.10-32.46) olarak hesaplandı.

Çalışma grubunda menopoz öncesi dönemde 10 hasta (%25), menopoz döneminde 30 hasta (%75), kontrol grubunda menopoz öncesi dönemde 7 kişi (%35), menopoz döneminde 13 kişi (%65) vardı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzey, meslek, ek hastalık, menarş ve menopoz yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). BMI açısından çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Çalışma grubunda okuma yazma bilmeyen 13 kişi (%32.5), ilkokul mezunu 11 kişi (%27.5), ortaokul mezunu 3 kişi (%7.5), lise mezunu 3 kişi (%7.5), üniversite mezunu 10 kişiydi (%25). Kontrol grubunda okuma yazma bilmeyen 5 kişi (%25), ilkokul mezunu 2 kişi (%10), ortaokul mezunu 5 kişi (%25), lise mezunu 3 kişi (%15), üniversite mezunu 5 kişiydi (%25).

Sosyoekonomik düzeyi bakımından çalışma grubunda 2 kişi yoksul (%5) ve 38 kişi (%95) orta gelir düzeyinde, kontrol grubunda 1 kişi yoksul (%5), 19 kişi orta gelir düzeyinde (%95) tesbit edildi.

Sigara kullanan çalışma grubunda 7 kişi, kontrol grubunda 1 kişiydi. Çalışmaya alınan kişilerde alkol kullanımı, immobilizasyon, egzersiz ve fraktür öyküsü yoktu. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Demografik özellikleri (ort±SD)

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p değeri
n	40	20	
Yaş (yıl)	50.65±9.93 (26–66)	48.40±9.81(34–71)	0.410
Cinsiyet (Erkek/kadın)	0/40	0/20	
Boy (cm)	160.60±5.58	160.90±5.60	0.845
Kilo (kg)	67.17±12.29	73.40 ±10.02	0.055
BMI (kg/cm2)	25.98±4.15	28.26±3.13	0.035
Menarş (yıl)	13.50±1.03 (11-17)	13.35±0.58 (12-14)	0.552
Menopoz (yıl)	49.10±3.27 (42-56)	47.69±3.49 (43-54)	0.221
Menopoz (n)	30/40	13/20	

BMI; Body Mass İndeks

Gruplar arasında DXA ölçümüyle elde edilen Lomber vertebra total KML (KML L total), Lomber vertebra total T skoru (L T skor), Lomber vertebra total Z skoru (L Z skor), femur total KMY (KMY F total), femur total T skoru (F T skor), femur total Z skoru (F Z skor) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.05$).

Çalışma ve kontrol grubunun KMY özellikleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışma ve kontrol grubunun KMY özellikleri (ort±SD)

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p değeri
KMY L total (gr/cm²)	0.78±0.09 (0.57-0.93)	1.07±0.76(0.96-1.25)	0.0001
L T skor	-2.39±0.88 (-4.3- -1.0)	0.29±0.70(-0.8-1.9)	0.0001
L Z skor	-1.56±0.94 (-2.9- 0.0)	0,95±0,84(-0.4-2.3)	0.0001
KMY F total (gr/cm²)	0.83±0.11(0.60-1.17)	1.02±0.10(0.85-1.22)	0.0001
F T skor	-0.90±0.98(-2.8-1.9)	0.65±0.84(-0.8-2.3)	0.0001
F Z skor	-0.33±1.07(-2.7-2.5)	1.11±0.91(-0.3-2.5)	0.0001

KMY L total; Lomber vertebra total kemik mineral yoğunluğu

L T skor; Lomber vertebra total T skoru

L Z skor; Lomber vertebra total Z skoru

KMY F total; Femur total kemik mineral yoğunluğu

F T skor; Femur total T skoru

F Z skor; Femur total Z skoru

Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun KMY özellikleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun KMY özellikleri(ort±SD)

	Osteoporoz grubu	Osteopeni grubu	Kontrol grubu	p değeri
KMY L total (gr/cm²)	0.70±0.47(0.57-0.79)	0.86±0.48(0.79-0.93)	1.07±0.76(0.96-1.25)	0.0001
L T skor	-3.16±0.41(-4.30- -2.4)	-1.62±0,43(-2.30- -1.0)	0.29±0.70(-0.8-1.9)	0.0001
L Z skor	-2.38±0.42(-2.90- -0.3)	-0.74±0.49(-1.90-0.0)	0,95±0,84(-0.4-2.3)	0.0001
KMY F total (gr/cm²)	0.79±0.11(0.60-1.00)	0.87±0.10(0.71-1.17)	1.02±0.10(0.85-1.22)	0.0001
F T skor	-1.26±0.98(-2.8-0.5)	-0.55±0.87(-1.9-1.9)	0.65±0.84(-0.8-2.3)	0.0001
F Z skor	-0.71±1.12(-2.7-1.1)	0.04±0.90(-1.4-2.5)	1.11±0.91(-0.3-2.5)	0.0001

Çalışma ve kontrol grubunun hematoloji ve biyokimyasal parametre özellikleri tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametre özellikleri (ort±SD)

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p değeri
BK	6.50±1.23	8.45±1.22	0.0001
Hb	13.09±1.06	13.12±1.20	0.935
Htc	38.38±2.89	39.11±3.74	0.413
Plt	237.27± 62.90	274.15±63.06	0.037
ESR	17.22±13.22	19.75±11.79	0.473
BUN (mg/dl)	15.37±5.06	13.60±3.93	0.175
Kre (mg/dl)	0.72±0.09	0.73±0.05	0.738
T. pr (g/dl)	7.24±0.39	7.33±0.51	0.460
Alb (g/dl)	4.22±0.23	4.13±0.23	0.185
AST (U/L)	21.60±12.93	20.95±8.32	0.839
ALT (U/L)	20.02±14.88	22.30±11.22	0.549
ALP (U/L)	86.32±30.71	86.05±26.52	0.973
Ca (mg/dl)	9.33±0.35	9.32±0.36	0.899
P (mg/dl)	3.57±0.68	3.63±0.42	0.720
LDL Kolestrol (mg/dl)	128.07±35.54	127.43±45.85	0.953

BK; Beyaz küre, **Hb;** Hemoglobin, **Htc;** Hematokrit, **Plt;** Trombosit, **ESR;** Eritrosit sedimentasyon hızı, **BUN;** Kan üre azotu, **Kre;** Kreatin, **T. pr;** Total protein, **Alb;** Albumin, **AST;** Aspartat amino transferaz, **ALT;** Alanin amino transferaz, **ALP;** Alkalin fosfataz, **Ca;** Kalsiyum, **P;** İnorganik fosfor

Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametre özellikleri tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal parametre özellikleri (ort±SD)

	Osteoporoz grubu	Osteopeni grubu	Kontrol grubu	Osteoporoz-Kontrol p değeri	Osteopeni-Kontrol p değeri
BK	6.50±1.09	6.68±1.39	8.45±1.22	0.001	0.001
Hb	13.16±1.17	13.03±0.95	13.12±1.20	AD	AD
Htc	38.42±3.12	38.35±2.72	39.11±3.74	AD	AD
Plt	241.15± 81.07	233.40±38.94	274.15±63.06	AD	0.04
ESR	16.70±14.75	17.75±11.85	19.75±11.79	AD	AD
BUN (mg/dl)	16.30±6.11	14.45±3.66	13.60±3.93	AD	AD
Kre (mg/dl)	0.72±0.78	0.73±0.10	0.73±0.58	AD	AD
T. pr (g/dl)	7.28±0.42	7.21±0.37	7.33±0.51	AD	AD
Alb (g/dl)	4.20±0.34	4.25±0.17	4.13±0.23	AD	AD
AST (U/L)	19.30±3.98	23.90±17.78	20.95±8.32	AD	AD
ALT (U/L)	17.70±6.58	22.35±19.99	22.30±11.22	AD	AD
ALP (U/L)	87.05±26.83	85.60±34.86	86.05±26.52	AD	AD
Ca (mg/dl)	9.30±0.40	9.37±0.29	9.32±0.36	AD	AD
P (mg/dl)	3.52±0.83	3.61±0.49	3.63±0.42	AD	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	130.15±36.63	126.09±35.31	127.43±45.85	AD	AD

AD; Anlamli değil

Çalışma ve kontrol grubunun hormonal parametre özellikleri tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Çalışma ve kontrol grubunun hormonal parametre özellikleri (ort±SD)

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p değeri
sT3 (pg/ml)	3.66±0.76	3.64±0.53	0.910
sT4 (ng/ml)	1.08±0.16	1.04±0.09	0.311
TSH (µIU/ml)	1.75±1.18	2.03±1.65	0.458
FSH (mIU/mL)	57.72±41.92	31.18±31.82	0.018
Progesteron (ng/ml)	0.67±2.00	1.91±2.55	0.045
DHEA-SO4 (µg/ml)	78.84±59.82	106.54±67.96	0.117
PTH (pg/ml)	69.70±21.58	79.36±36.09	0.185
GH (ng/ml)	0.63±0.83	0.41±0.53	0.312
Kortizol (µg/ml)	11.91±3.84	10.19±3.89	0.110
ACTH (pg/ml)	18.17±6.94	15.13±7.46	0.126
D vit (µg/ml)	28.11±31.09	18.53±17.16	0.620

sT3; Serbest T3, **sT4;** Serbest T4, **DHEA-SO4;** Dehidroepiandrostenedion sülfat, **D vit;** D vitamini

Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun hormonal parametre özellikleri tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun hormonal parametre özellikleri (ort±SD)

	Osteoporoz grubu	Osteopeni grubu	Kontrol grubu	Osteoporoz-Kontrol p değeri	Osteopeni-Kontrol p değeri
sT3 (pg/ml)	3.48±0.62	3.84±0.86	3.64±0.53	AD	AD
sT4 (ng/ml)	1.07±0.18	1.08±0.14	1.04±0.09	AD	AD
TSH (µIU/ml)	1.78±1.22	1.71±1.17	2.03±1.65	AD	AD
FSH (mIU/mL)	63.01±47.88	52.44±35.44	31.18±31.82	0.01	AD
Progesteron (ng/ml)	1.09±2.80	0.26±0.09	1.91±2.55	AD	0.02
DHEA-SO4 (µg/ml)	66.80±47.83	90.88±68.94	106.54±67.96	AD	AD
PTH (pg/ml)	69.70±21.58	68.80±23.32	79.36±36,09	AD	AD
GH (ng/ml)	0.73±1.00	0.53±0.63	0.41±0.53	AD	AD
Kortizol (µg/ml)	12.45±4.10	11.40±3.60	10.19±3.89	AD	AD
ACTH (pg/ml)	19.59±6.92	16.82±6.85	15.13±7.46	AD	AD
D vit (µg/ml)	22.41±12.79	18.55±11.11	18.53±17.16	AD	AD

Hematoloji, biyokimyasal ve hormonal parametreler açısından gruplar arasında beyaz küre (BK), trombosit (Plt), Progesteron (Pro) ve FSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Diğer parametreler açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). BK değeri açısından primer osteoporoz ve osteopeni alt grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Trombosit ve progesteron değeri açısından osteopeni grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). FSH değeri açısından primer osteoporoz ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$). Ancak bu farklar klinik olarak anlamlı değildi. BK, Plt, Pro ve FSH düzeylerinin karşılaştırılması tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. BK, Plt, Pro ve FSH düzeylerinin karşılaştırılması

	Osteoporoz-Kontrol grubu p değeri	Osteopeni-Kontrol grubu p değeri	Osteoporoz-Osteopeni grubu p değeri
BK	0.001	0.001	AD
Plt	AD	0.04	AD
Pro	AD	0.02	AD
FSH	0.01	AD	AD

Pro; Progesteron

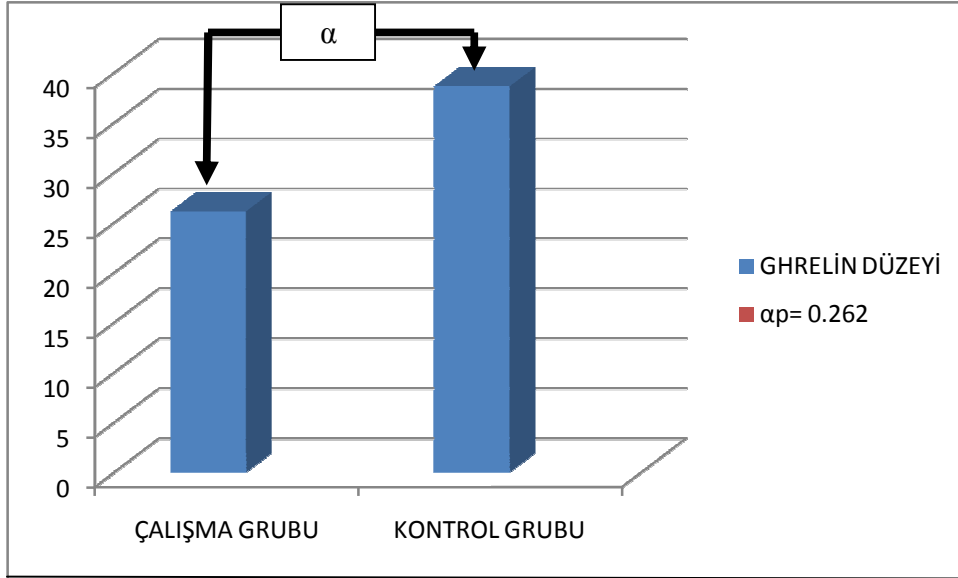
N-oktanoilli Açıl Ghrelin ortalama düzeyi çalışma grubunda 28.11 ± 31.09 (Primer Osteoporoz alt grubunda 25.66 ± 35.47 pg/ml, osteopeni alt grubunda 30.56 ± 26.71 pg/ml) ve kontrol grubunda 38.63 ± 39.07 pg/ml olarak tesbit edildi (N-oktanoilli Ghrelin normal değeri: 32.61-65.2 pg/ml). Ghrelin ortalama düzeyi açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.262$). Primer osteoporoz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.034$).

Çalışma ve kontrol grubunun ghrelin ortalama düzeyleri tablo 16'da verilmiştir.

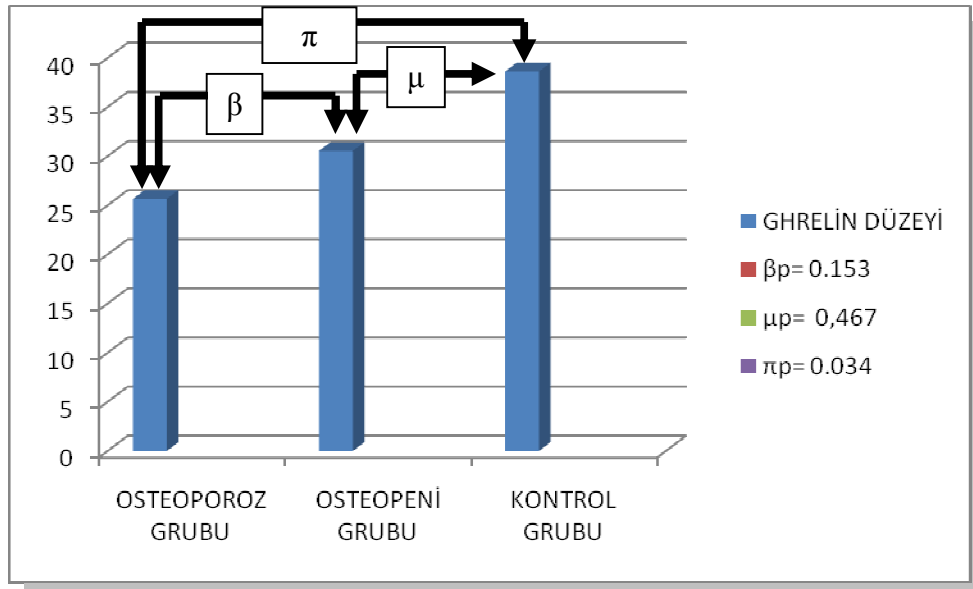
Tablo 16. Ghrelin ortalama düzeyleri (ort \pm SD)

	Ghrelin (pg/ml)
Çalışma Grubu	28.11 ± 31.09 (9.8-120)
Osteoporoz Grubu	25.66 ± 35.47 (9.8-120)
Osteopeni Grubu	30.56 ± 26.71 (9.8-80)
Kontrol Grubu	38.63 ± 39.07 (9.8-155)

Grafik 1’de çalışma ve kontrol grubunun ghrelin ortalama düzeyleri gösterilmiştir. Grafik 2’de osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun ghrelin ortalama düzeyleri gösterilmiştir.



Grafik 1. Çalışma ve kontrol grubunun ghrelin ortalama düzeyleri



Grafik 2. Osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun ghrelin ortalama düzeyleri

Çalışma grubunda KMY L total ile ghrelin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Sperman $r= 0.256$, $p=0.111$). KMY F total ile ghrelin düzeyi arasında ters yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Sperman $r= 0.147$, $p=0.367$).

Primer osteoporoz grubunda KMY L total ile ghrelin düzeyi arasında ters yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Sperman $r= -0.26$, $p=0.26$). KMY F total ile ghrelin düzeyi arasında ters yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Sperman $r= -0.10$, $p=0.66$).

Osteopeni grubunda KMY L total ile ghrelin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Pearson $r=0.29$, $p=0.21$). KMY F total ile ghrelin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Pearson $r=0.03$, $p=0.87$).

Kontrol grubunda KMY L total ile ghrelin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Pearson $r=0.08$, $p=0.72$). KMY F total ile ghrelin düzeyi arasında ters yönde zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki vardı (Pearson $r= -0.01$, $p=0.94$).

Çalışma, primer osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun KMY değeri ile ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Çalışma, primer osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunun KMY değeri ile ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

	Çalışma		Osteoporoz		Osteopeni		Kontrol grubu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
KMY L total	0.256	0.111	-0.26	0.26	0.29	0.21	0.08	0.72
L T skor	0.255	0.112	-0.26	0.25	0.29	0.20	0.08	0.73
L T skor	0.263	0.101	0.07	0.76	0.08	0.73	-0.23	0.32
KMY F total	0.147	0.367	-0.10	0.66	0.03	0.87	-0.01	0.94
F T skor	0.146	0.370	-0.99	0.66	0.04	0.86	-0.31	0.89
F Z skor	0.118	0.466	-0.00	0.97	-0.03	0.86	-0.19	0.41

Tüm olgular ele alındığında (n=60), KMY lomber total, lomber vertebra total T skoru, lomber vertebra total Z skoru, sedimentasyon (Sed), LDL kolesterol, albumin, AST, DHEA-SO4, ve ACTH ile ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ghrelin ile korelasyon gösteren çalışma parametreleri tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Ghrelin ile korelasyon gösteren çalışma parametreleri

	r	p
KMY L total	0.30	0.01
L T skor	0.30	0.01
L Z skor	0.30	0.03
KMY F total	0.23	AD
F T skor	0.23	AD
F Z skor	0.16	AD
Sed	-0.37	0.01
LDL kolesterol	-0.36	0.01
Albumin	0.26	0.04
AST	-0.35	0.01
DHEA-SO4	0.32	0.01
ACTH	-0.07	0.01

Çalışmamızda, Lineer regresyon analiz tekniğinin stepwise metodu kullanılarak tüm olgular ele alındığında ghrelin düzeyini, GH, AST, kreatinin, sedimentasyon değerinin etkilediği bulundu. Ayrıca Ghrelin düzeyini çalışma grubunda kreatinin ve trombosit değeri; primer osteoporoz grubunda GH ve trombosit değeri; osteopeni grubunda sT3, BMI, LDL kolesterol, Menarş yaşı, fosfor düzeyi ve kontrol grubunda glukoz ve GH düzeyi etkilediği bulundu. Gruplar tek tek ele alındığında stepwise metoduna göre yapılan regresyon analizi sonuçları Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Tüm olgular, çalışma, primer osteoporoz, osteopeni ve kontrol grubunda ghrelin ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyon analizi

	Tüm Olgular		Çalışma		Osteoporoz		Osteopeni		Kontrol	
	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
BMI	AD		AD		AD		-4.176	0.002	AD	
Menarş yaşı	AD		AD		AD		3.746	0.005	AD	
Plt	AD		-2.860	0.008	-3.860	0.003	AD		AD	
Sed	-2.181	0.036	AD		AD		AD		AD	
Glukoz	AD		AD		AD		AD		2.619	0.031
Kreatinin	-2.564	0.015	-2.251	0.033	AD		AD		AD	
AST	-1.765	0.086	AD		AD		AD		AD	
Fosfor	AD		AD		AD		2.400	0.040	AD	
LDLkol.	AD		AD		AD		-5.201	0.001	AD	
sT3	AD		AD		AD		-6.461	0.0001	AD	
GH	3.947	0.0001	AD		6.844	0.0001	AD		4.936	0.031

Tüm olgularda lomber vertebra total T skorunu (p=0.029), çalışma grubunda femur total Z skorunu (p=0.010) ve kontrol grubunda femur total Z skorunu (p=0.005) ghrelin hormonun etkilediği bulundu. Regresyon analiz sonuçları tablo 20’de verilmiştir. Ayrıca KMY değerlerine GH’nun etkisi gösterilememiştir (p<0.05).

Tablo 20. Tüm olgularda L T skoruna, çalışma ve kontrol grubunda F Z skoruna ghrelin hormonunun etkisi

	Tüm Olgular		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	t	p	t	p	t	p
L T skor	2.282	0.029	AD		AD	
F Z skor	AD		-2.811	0.010	132.290	0.005

5.TARTIŞMA

Ghrelın osteoporoz ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Kemikler üzerine pozitif etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen bunun direkt mi yoksa GH salınımı yoluyla mı olduğu bilinmemektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda, ghrelın osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını uyarmaktadır. Ghrelın verilmesi in vivo kemik minerilazasyonunun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir (5).

Fukushima ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada, dişi sıçanlarda 12 hafta boyunca calvaria primer osteoblast kültürlerinde, endojen ligand GSH reseptörleri, osteoblast proliferasyonu oranı ve aktivitesi üzerine ghrelın etkisi değerlendirilmiş ve aynı deneyde, farklı özellikte 2 sentetik GSH olan HEXA ve EP-40737 ile ghrelın etkileri karşılaştırılmıştır. Ghrelın ve HEXA düşük konsantrasyonlarda osteoblast proliferasyonunu anlamlı uyarıldığı gösterilmiştir. şaşırtıcı şekilde, daha düşük konsantrasyonlarda hücre çoğalmasına etkisinin olmadığı ancak EP-40737 antiproliferatif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ghrelın ve HEXA anlamlı şekilde ALP ve osteokalsin (OC) üretimini arttırmıştır. EP-40737 önemli şekilde ALP ve OC'i uyarmamıştır. Endojen ghrelın ve sentetik GSH osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını özel reseptörler aracılığı ile düzenlediği gösterilmiştir. Osteoporoz tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür.

Gonnelli ve arkadaşlarının (6) yaptığı, yaşlı İtalyan erkeklerinde serum ghrelın ve adiponectin düzeyleri ile kemik turnover markerleri ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; 55 yaş ve üzeri yaşlı 137 erkek (ortalama yaş 67 ± 5.4 , vücut kitle indeksi 26.6 ± 3.4 kg/m²), serum adiponectin, serum ghrelın,

vücut yapısı, kemik mineral yoğunluğu, kemik ALP ve karboksi-terminal telopeptid tip 1 kollagen değerlendirilmiş. Total ghrelin düzeyi ölçülmüş (N-oktanoilli+ oktanoilsiz Ghrelin), osteoporoz grubunda 757.5 ± 92.4 , osteopeni grubunda 829.3 ± 112.5 ve normal erkeklerde 853.6 ± 136.8 pg/mL tesbit edilmiş. Osteoporoz grubunda 25, osteopeni grubunda 64 ve normal grupta 47 kişi vardı. 137 kişinin ghrelin düzeyi, femur boynu, total femur ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğuyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak yaş, vücut kitle indeksi, kalsiyum alımı gibi faktörlerle düzeltilme yapıldığında serum ghrelin düzeyiyle sadece femur boynu kemik mineral yoğunluğuyla önemli birlikteliğe sahip olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, N-oktanoilli Açıl Ghrelin ortalama düzeyi primer osteoporoz grubunda, osteopeni ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Çalışma grubunda 28.11 ± 31.09 (Primer osteoporoz grubunda 25.66 ± 35.47 pg/ml, osteopeni grubunda 30.56 ± 26.71 pg/ml) ve kontrol grubunda 38.63 ± 39.07 pg/ml olarak tesbit edildi. Ghrelin ortalama düzeyi açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ghrelin ortalama düzeyi açısından primer osteoporoz ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Tüm olgular ele alındığında, lomber vertebra total KMY, lomber vertebra total T skoru, lomber vertebra total Z skoru ile ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Gruplar tek tek ele alındığında ise bu ilişki saptanamadı. Çalışma ve kontrol grubunda femur total Z skorunu ve tüm olgularda lomber vertebra total T skorunu ghrelin hormonun etkilediği bulunmuştur. KMY değerlerine GH'nun etkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızda, primer osteoporoz ve osteopeni hastalarında ghrelin hormon düzeyinin kemik mineral yoğunluğunu etkilediği bulundu. Tüm olgular ele alındığında, lomber vertebra total KMY, lomber vertebra total T skoru, lomber vertebra total Z skoru ile ghrelin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışmamız ghrelin hormon düzeyi düşüklüğünün osteoporoz ve osteopeni etyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

6.SONUÇ

Bu çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran, 20 primer osteoporoz ve 20 osteopeni tanılı 40 kadın hasta çalışma grubu olarak ve ek hastalığı olmayan 20 kadın sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubu, primer osteoporoz alt grubu ve osteopeni alt grubu olarak sınıflandırıldı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim düzeyi, sosyoekonomik düzey, meslek, ek hastalık, menarş ve menopoz yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışma grubunun yaş ortalaması 50.65 ± 9.93 (26-66) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 48.40 ± 9.81 (34-71) yıl hesaplandı. BMI ortalaması çalışma grubunda 25.98 ± 4.15 (19.05-36.90) ve kontrol grubunda 28.26 ± 3.13 (22.10-32.46) olarak hesaplandı. BMI açısından çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı.

N-oktanoilli Açıl Ghrelin ortalama düzeyi primer osteoporoz grubunda, osteopeni ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Çalışma grubunda 28.11 ± 31.09 (Primer osteopoz grubunda 25.66 ± 35.47 pg/ml, osteopeni grubunda 30.56 ± 26.71 pg/ml) ve kontrol grubunda 38.63 ± 39.07 pg/ml olarak tesbit edildi. Ghrelin ortalama düzeyi açısından çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ghrelin ortalama düzeyi açısından primer osteoporoz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Tüm olgular ele alındığında, lomber vertebra total KMY, lomber vertebra total T skoru, lomber vertebra total Z skoru ile ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Gruplar tek tek ele alındığında ise bu ilişki

saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubunda femur total Z skorunu ve tüm olgularda lomber vertebra total T skorunu ghrelin hormonun etkilediği bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızda, sedimentasyon, LDL kolestrol, albumin, AST, DHEA-SO₄, ve ACTH ile ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tüm olgular ele alındığında ghrelin düzeyini, GH, AST, kreatinin, sedimentasyonun etkilediği bulunmuştur. Ghrelin düzeyini çalışma grubunda kreatinin ve trombosit değeri; primer osteoporoz grubunda GH ve trombosit değeri, osteopeni grubunda sT₃, BMI, LDL kolestrol, Menarş yaşı, fosfor düzeyi ve kontrol grubunda glukoz ve GH düzeyi etkilediği bulunmuştur.

BK, trombosit, FSH ve progesteron değeri açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. BK değeri açısından primer osteoporoz ve osteopeni grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Trombosit ve progesteron değeri açısından osteopeni grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. FSH değeri açısından primer osteoporoz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda, primer osteoporoz ve osteopeni hastalarında kemik mineral yoğunluğunu ghrelin hormon düzeyinin etkilediği bulundu. Tüm olgular ele alındığında, lomber vertebra total KMY, lomber vertebra total T skoru, lomber vertebra total Z skoru ile ghrelin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışma ve kontrol grubunda femur total Z skorunu ve tüm olgularda lomber vertebra total T skorunu ghrelin hormonun etkilediği bulunmuştur. Çalışmamız ghrelin hormon düzeyi düşüklüğünün osteoporoz ve osteopeni gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

7.ÖZET

Primer Osteoporoz ve Osteopenili Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğu ile Ghrelin Hormonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, primer osteoporoz ve osteopenili kadın hastalarda DXA yöntemi kullanılarak elde edilen kemik mineral yoğunluğu değerleri ile ghrelin hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve ghrelin hormon düzeylerinin osteoporoz ve osteopeni etyolojisine olası katkısını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran 20 primer osteoporoz (yaş ortalaması 50.45±8.75 yıl) ve 20 osteopeni (yaş ortalaması 50.85±11.21 yıl) tanısı olan yaş ortalaması 50.65±9.93 yıl olarak hesaplanan toplam 40 kadın hasta çalışma grubu, ve yaş ortalaması 48.40±9.81 yıl olan 20 sağlıklı kadın, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubu ayrıca primer osteoporoz alt grubu ve osteopeni alt grubu olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların DXA yöntemi kullanılarak kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. ELISA yöntemiyle N-oktanoilli Açıl Ghrelin düzeyleri çalışıldı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: N-oktanoilli Açıl Ghrelin ortalama düzeyi çalışma grubunda 28.11±31.09 (Primer osteoporoz grubunda 25.66±35.47 pg/ml, osteopeni grubunda 30.56±26.71 pg/ml) ve kontrol grubunda 38.63±39.07 pg/ml olarak tesbit edildi. Ghrelin hormonu ortalama düzeyi primer osteoporoz grubunda, osteopeni ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Ghrelin hormonu ortalama düzeyi açısından primer osteoporoz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Primer

osteoporoz ve osteopeni hastalarında, kemik mineral yoğunluğunu ghrelin hormon düzeylerinin etkilediği bulundu. Tüm olgular ele alındığında, Lomber vertebra total KMY, lomber vertebra total T skoru, lomber vertebra total Z skoru ile ghrelin hormon düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamız osteoporozlu hastalarda ghrelin düzeyinin azaldığını, ve bu azalmış ghrelin düzeyinin osteopeni ve osteoporoz gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Primer Osteoporoz, Osteopeni, Kemik Mineral Yoğunluğu, Ghrelin

8. SUMMARY

The Evaluation of the Relationship Between Bone Mineral Density and Ghrelin Hormone Levels in Patients with Osteoporosis and Osteopenia

Aim: To analyze the relationship between BMD and ghrelin hormone levels in women with osteopenia and osteoporosis, and to evaluate possible contribution of ghrelin in the etiology of osteopenia and osteoporosis.

Material and Method: Forty female patients (mean age 50.65 ± 9.93 years) who were admitted to outpatient clinics of Endocrinology department (İnönü University Faculty of Medicine, Turgut Özal Medical Center) and 20 healthy volunteers were included in the study. Study group consisted of 20 patients with osteopenia (mean age 50.85 ± 11.21 years) and 20 patients with osteoporosis (mean age 50.45 ± 8.75 years). Control group consisted of 20 age-matched (mean age 48.40 ± 9.81 years) healthy volunteers. The study group were classified to subgroup of primary osteoporosis and osteopenia. BMD was measured by DXA methods in all subject. N-oktanoil Acyl Ghrelin levels were measured by ELISA method. Clinical and demographical characteristics of subjects were noted.

Results: Mean N-oktanoil Acyl Ghrelin levels were measured in study and control (28.11 ± 31.09 ; 38.63 ± 39.07 pg/ml) respectively. N-oktanoil Acyl Ghrelin levels were also measured in osteopenia and osteoporosis subgroups (30.56 ± 26.71 ; 25.66 ± 35.47 pg/ml) respectively. The average level of hormone ghrelin was lower in primary osteoporosis than osteopenia and control group. Ghrelin levels in patients with osteoporosis were significant lower than control group. Levels of hormone ghrelin were affected the bone mineral density in patients with primary osteoporosis and osteopenia. Considering all cases, in correlation analyze lumbar spine total

BMD, lumbar spine total T score, lumbar spine total Z score were significantly and positively related with ghrelin levels.

Conclusion: Our study showed that ghrelin level is decreased in osteoporosis patients and decreased ghrelin levels may related to development of osteoporosis and osteopenia.

Key Words: Primary Osteoporosis, Osteopenia, Bone Mineral Density, Ghrelin

9. KAYNAKLAR

1. Kanis JA, Jonell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:90–99.
2. Kanis JA, C. Güler C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192–202.
3. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 921: Prevention and Management of Osteoporosis. World Health Organization, Geneva, 2003: 1-192.
4. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. (2005) Ghrelin directly regulates bone formation. *Bone Miner Res.* 20 (5): 790-798.
5. Ahnfelt-Ronne I, Nowak J, Olsen UB. (2001) Do growth hormone-releasing peptides act as ghrelin secretagogues *Endocrine.* 14 (1): 133-135.
6. Gonnelli S, Caffarelli C, Del Santo K, Cadirni A, Guerriero C, Lucani B, Franci B, Nuti R. Department of Internal Medicine, Endocrine-Metabolic Science and Biochemistry, University of Siena, Policlinico Le Scotte, Viale Bracci 2, 53100, Siena, Italy. gonnelli@unisi.it The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. *Calcified Tissue International.* 2008 Jul;83(1):55-60. Epub 2008 Jun 19.
7. Conference Report. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *The Ame of Medicine.* 1993; 94:646-650.
8. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması. Gökçe Kutsal Y (Ed). *Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri Dizisi.* 19. Ankara, Güneş Kitabevi; 2001. s. 1-5.
9. Browngoehl LA. Osteoporozis. Grabois H, Garison SJ, Hart KA, Lernkhul LD (Eds). *Physical medicine and rehabilitation.* England: Blackwell Science; 2001. 1565–77.

10. Kanis JA, McCloskey EV, Takats D, Pande K. Assessment of Bone Mass, Quality and Architecture. *Osteoporosis Int.* 1999; 2:24-28.
11. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
12. L Joseph Melton, B Lawrence Riggs Epidemiology and classification. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al., eds. *Rheumatology.* 2003:2059-2066.
13. Matkovic V, Colachis SC, Ilich JZ: Osteoporosis: Its prevention and treatment. Broddom R, Buschacher RM, Dumitru D, et al (Ed): *Physcial medicine and rehabilitation.* Philadelphia, Saunders,1996; p: 851-76.
14. Iqbal MM. Osteoporosis: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *South Med J,* 2000; 93(1):2-18.
15. Raisz LG. Osteoporosis. In Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M. (eds) *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* New Jersey: Merck and Co. Inc., 2006:305-8.
16. Melton LJ, III, Atkinson EJ, Khosla S et al. Secondary osteoporosis and the risk of vertebral deformities in women. *Bone* 1999; 24:49-55.
17. Koloğlu S. Osteoporoz, Ajans-Türk Basın ve Basım A.S. Ankara, 1998; 1-7.
18. Cooper C. Epidemiology Public Health Impact of Osteoporosis. *Bailliere's Clinical Rheumatology,* 1993; 7(3): 459-477.
19. Morgan SL, Sarag KG, Julian BA, Blair H. Osteopenic Bone Diseases. *Arthritis and Allied Conditions.* 14th Edition vol 2 p:2449-2496.
20. Kanis JA, Delmas P. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1997; 7: 390-406.

21. Kutlu M, Çalışkaner Z. Osteoporoz, Tarama, Korunma, Tedavi. Endokrinolojide Yönelişler, 1993; 4 (1): 42-52.
22. Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism; (Ed): Favus MJ, 1993; 230.
23. Lane NE Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:S3-11.
24. O'Neill TW, Roy DK The epidemiology and scale of the problem. Hosp Med 2003; 64:517-520.
25. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 921: Prevention and Management of Osteoporosis. World Health Organization, Geneva, 2003: 1-192.
26. Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. İçinde Kutsal YG (yazarlar), Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 5-36.
27. Johnell O, Hertzman P. What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report;<http://www.euro.who.int/document/e88668.pdf> accessed [20.8.2007]).
28. Boot AM, De Ridder M et al. Bone mineral density in children and adolescents: Relation to puberty, calcium intake and physical activity. J Clin Met 1997; 82:57-62.
29. Taşan E. Normal kemik yapım-yıkım döngüsü ve osteoporozun patogenezi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 17-32.
30. Bayraktar M. Osteoporoz. İçinde, İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. (Yazarlar). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 2485-96.

31. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359: 1929–36.
32. Frystyk J, Grobaek H, Skjaerbaek C, Flyvbjerg A. Effect of hyperthyroidism on circulating level of free and total IGF-1 and IGFBP's in rats. *Am J Physiol* 1995;26: 840-5.
33. Ingle BM, Thomas WE, Eastell R. Differential effects of primary hyperparathyroidism on ultrasound properties of bone. *Osteoporos Int* 2002; 13: 572-8.
34. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4177-85.
35. Akarırmak Ü. Osteoporozda klinik ve risk faktörleri İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 33-40.
36. Overgaard K, Hansen MA, Riis BJ, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for fractures in elderly postmenopausal women. *Calcified Tissue Int.* 1992; 50: 30-35.
37. Güven Z. Görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. Gökçe YK (editor). *Osteoporoz*. Ankara: Güneş Kitabevi 2001:107-123.
38. Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997; 7(2):20-31.
39. Tüzün Ş. Osteoporoz tanı yöntemleri. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul 1999: 41-50.

40. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002; 288 (15): 1889-1897.
41. Morii H, Genant HK. Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the consensus development conference at the second international conference on osteoporosis, Osaka 1997. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 206-214.
42. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *The American Journal of Medicine* 1997; 103: 427-436.
43. Garnero P, Delmas P D. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59 (1): 2-9.
44. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry* 1999; 30 (8): 573-593.
45. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. Gökçe YK (editor). *Osteoporoz*. İstanbul: 1998: 104-118.
46. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2005; 23: 97-104.
47. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practices & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15 (3): 385-400.
48. Delmans PD. Bone marker nomenclature. *Bone* 2001; 28 (6): 575-576.
49. Looker AC, Bauer DC, Chesnut III CH, Gundberk CM, Hochberg MC, Klee G et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporosis Int* 2000; 11:467-480.

50. Hernandez-Avila M. Caffeine, moderate alcohol intake and risk of fractures of the hip and forearm in middle aged women. *Am J Clin Nut* 1991; 54:157–163.
51. Taylor AK, Leuken SA, Libanati C. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North America* 1994;20(3):589–607.
52. Sinaki M. Osteoporosis. In: Delisa JA (ed), *Rehabilitation Medicine*. Lippincott Company, 1993, pp 1018-1036.
53. Christiansen MS, Hagen C, Christiansen C, Transbol I. Dose response evaluation of cyclic estrogen/gestagen in postmenopausal women: placebo- controlled trial of its, gynecologic and metabolic actions. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 144: 8739.
54. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol*, 1984; 63: 759-63.
55. Reginster JY, Sarset N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int*, 1992; 51: 340-3.
56. Baylink DJ. The diagnosis and management of osteoporosis. *Z Rheumatol* 2000;59(1):42-44.
57. Burchardt P, Lamy O. Vitamin D and its metabolites in the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 40-44.
58. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med*, 1985; 102: 319-24.
59. Gonnelli S. Treatment of post-menopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin: A placebo controlled study. *Clin End* 1997; 46:55–61.

60. Ettinger MP. Aging bone of osteoporosis. Arch Intern Med 2003;163(3): 2237-2246.
61. Inzerillo AM, Zaidı M. Osteoporosis: trends and intervention. The mount sinai journal of medicine 2002; 69 (4): 220-231.
62. Berker E. Bifosfonatlar ve florid tuzları. Ertüngealp E, Seyisoğlu H (eds). Menopoz ve Osteoporoz. İstanbul. 2000; 446-51.
63. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. The Lancet 2002;59(8):2018-2026.
64. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al. The effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med. 1997; 337:1641-7.
65. Bruce E, Dennis MB, Bruce HM, Ronald KK, Thomas N, Harry KG, et al. Reproduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 1999; 282:637-645.
66. Freeman B.A. Crapo. J.D. Free Radicals and Tissue Injury, Lab. Invest. 1982; 47: 412-25.
67. Kanis JA. The Endocrinology and biochemistry of osteoporosis. In: Kanis JA (ed), Osteoporosis. Blackwell Science Ltd, London 1997, pp 56-80.
68. Reginster JY, Haklin V, Henrotin Y, Gosset C. Treatment of osteoporosis: role of bone-forming agents. Osteoporosis Int 1999; 2:91-96.
69. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA et el: Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutinal osteoporosis: A multicentre trial. BMJ, 1990; 7; 1340-1344.

70. Reginster JY: Miscellaneous and experimental agents. *Am J Med Science*, 1997; 313: 33-40.
71. Canalis E, Hott M, Deloffre P et al: The divalent strontium salt S 12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*, 1996; 18:517-523.
72. Compston JE. Prevention and management of osteoporosis. *Drugs* 1997; 53 (5) 727-735.
73. Kojima M, Hosoda H, Date Y: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999; 402:656- 660.
74. Kojima M, Kangawa K. (2005) Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 85: 495-522.
75. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. (2006) Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri. J Med Sci.* 26: 272-283.
76. Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. (2006) Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides.* 27: 878-882.
77. Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. *Acta Paediatr.* 2006, 95, 991-995.
78. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 86 (12): 5992.
79. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. (2004) Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend.* 25: 27-68.

80. Henson MC, Castracane VD. (2006) Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod.* 74 (2): 218-229.
81. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. (2002) Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 77 (3): 433-444.
82. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijjima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. (2002) The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 123 (4): 1120-1128.
83. Kaiya H, Darras VM, Kangawa K. (2007) Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science.* 44 (1): 18.
84. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K. (2001) Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 280 (5): R1483-R1487.
85. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 284: 407-415.
86. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083–5086.
87. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Der Lely AJA. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.

88. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
89. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M, Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-952.
90. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein HH, Tschop M, Klein J. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640-645.
91. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23-32.
92. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904-907.
93. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. (2001) Leptin acts in the central nervous system to produce dosedependent changes in arterial pressure. *Hypertension*. 37: 936-942.
94. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. (2004) Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*, 43 (5), 977-982.
95. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. (2005) Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 310 (5750): 996-999.

96. Sibilgia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, Dona F, Netti C, Torsello A, Guidobono F. (2006) Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest.* 29 (11): RC31-RC34.
97. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. (2007) Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology.* 148 (4): 1648-53.
98. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. (2000) Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 275 (2): 477-480.
99. Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR. (2005) Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 90 (8): 4521-4524.
100. Arnold M, Mura A, Langhans W, Geary N. (2006) Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci.* 26 (43):11052-11060.
101. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114:57-66.
102. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E. (2001) Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 86 (3): 1169-1174.