

**T. C.**  
**Süleyman Demirel Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi**  
**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**TIP 2 DİYABETİ İLE OSTEOPOROZU OLAN VE OLMAYAN  
POSTMENAPOZAL KADINLARDA LEPTİN, ADİPONEKTİN VE  
İNSÜLİN DİRENCİNİN KEMİK MİNERAL DENSİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

**DR.FATMA KİRİŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. M. NUMAN TAMER**

**2007 – ISPARTA**

## İÇİNDEKİLER

<b>İçindekiler</b>	1
<b>Kısaltmalar</b>	2
<b>Teşekkür</b>	3
<b>1. GİRİŞ</b>	4
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	6
<b>2.1 Kemiğin Fonksiyonları, Yapısı ve Remodeling</b>	6
2.1.1 Kemiğin fonksiyonları	6
2.1.2 Kemiğin yapısı	6
2.1.3 Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling)	7
2.1.4 Adipositokinler ve kemik metabolizması	9
<b>2.2 Osteoporoz</b>	10
2.2.1 Tanımlama	10
2.2.2 Tanı	10
2.2.3 Patofizyoloji	11
2.2.4 Komplikasyonlar	12
2.2.5 Risk faktörleri	13
2.2.6 Tedavi	14
2.2.7 Obesite ve kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki	14
2.2.8 Diyabet ve osteoporoz	15
<b>2.3 Tip 2 Diabetes Mellitus</b>	16
2.3.1 Tanımlama	16
2.3.2 Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi	16
2.3.3 Diabetes Mellitus Tanı	16
2.3.4 İnsülin direnci	17
<b>2.4 Adiponektin</b>	19
2.4.1 Genel Bilgiler ve Tarihçe	19
2.4.2 Tanımlama	19
2.4.3 Adiponektinin plazma konsantrasyonunu etkileyen faktörler	19
2.4.4 Metabolik etkiler	20
2.4.5 Adiponektin ve kemik metabolizması	20
<b>2.5 Leptin</b>	21
2.5.1 Tanımlama	21
2.5.2 Sentezlenmesi ve salınımı	21
2.5.3 Metabolik etkileri	22
2.5.4 Leptin reseptörleri	22
2.5.5 Leptin rezistansı	22
2.5.6 Leptin ve kemik metabolizması	22
2.5.7 Leptin ve diyabet	23
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	25
<b>4. BULGULAR</b>	29
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	40
<b>6. ÖZET</b>	48
<b>7. SUMMARY</b>	49
<b>8. KAYNAKLAR</b>	50

## KISALTMALAR

**AKŞ:** Açlık kan şekeri

**ALP:** Alkalen fosfataz

**Ca:** Kalsiyum

**DEXA :** Dual enerji X-ray absorptiometri

**DM :** Diyabet

**Hb:** Hemoglobin

**HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein

**HOMA :** Homeostasis model assesment

**IGF-1 :** İnsülin benzeri büyüme faktörü

**IL :** İnterlökin

**KMD :** Kemik mineral dansitesi

**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein

**M-CSF :** Macrophage colony-stimulating factor

**NFKB:** Nükleer transkripsiyon faktör kappa B

**RANKL :**Receptor activator nuclear factor kappa B ligand

**RANK :** Receptor activator nuclear factor kappa B

**TNF :** Tümör nekrozis faktör

**WHO :** Dünya sağlık örgütü

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki destek ve katkılarından dolayı sevgili tez hocam Prof. Dr. M. Numan TAMER'e, ihtisas sürem boyunca faydalandığım saygıdeğer hocalarım: Prof. Dr. M. Numan TAMER'e, Prof. Dr. Mehmet İŞLER'e, Prof. Dr. Tuğrul SEZER'e, Prof. Dr. Ülkü SARITAŞ'a, Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR'e, Doç. Dr. Ercan TUNÇ'a, Doç. Dr. Hasan Şenol ÇOŞKUN'a, Doç. Dr. Cem KOÇKAR'a, Yard. Doç. Dr. Mehmet Şahin'e, Yard. Doç. Dr. Güçhan ALANOĞLU'na, Yard. Doç. Dr. Z. Dilek Aydın'a, Yard. Doç. Dr. Altuğ Şenol'a teşekkürü borç bilirim.

İhtisas sürem boyunca çalışmamda yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve dahiliye servisinde çalışan tüm personele teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı ve asistanlığımın 2.yılından bu yana benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. İlker KİRİŞ'e ve hayatımın en büyük anlamı olan oğlum Yiğit Ege KİRİŞ'e teşekkür ederim.

Dr. Fatma Kiriş

# 1.GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari düzeyde bozulması ile bunu izleyen kemik kırılabilirliğinde artış ve kırığa yatkınlık ile karakterize bir sistemik iskelet hastalığıdır (1).

En üst düzeyde kemik oluşumu (zirve kemik kitlesi) 20-30 yaşları arasında olur (2). Kırklı yaşlarda, kadın ve erkekte iskelet kemik kaybı her yıl için % 0.3-0.5 oranında olacak şekilde başlar (3). Kadınlarda, menapoz sonrası dönemde ovarian östrojen üretimindeki azalmaya bağlı kemik kaybı hızlanır (2). Başlangıçta asemptomatik olan bu hastalık sinsi ilerleyen kemik kaybına bağlı ağrılı kırıklara neden olur. Osteoporozla bağlı vertebral kırıklar bel ve sırt ağrısı, kifoz gibi deformitelere neden olurken kalça kırığı mortalitede artışa ve hastaların başkalarına bağımlı hale gelmesine yol açabilir (4, 5). Kırık oluşmadan önce kemik kitlesini gösteren en değerli parametre kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümüdür (6).

Vücut ağırlığı ile kemik kitlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu, obez bireylerde KMD'nin arttığı, kırık riskinin azaldığı ileri sürülmektedir (7,8). Artmış ağırlıkla ilişkili mekanik etkiler KMD'ni artırır. Ancak obezlerde ağırlık taşımayan kemiklerde de KMD'nin artmış olması, vücut yağ kitlesinin KMD için vücut ağırlığından daha iyi bir gösterge olduğunun anlaşılması adiposit fonksiyonu üzerine yoğunlaşılmasına sebep olmuştur (9). Androjenlerin aromatisasyon ile yağ dokusunda östrojene dönüşmesi, obezlerde seks hormon bağlayıcı globulin azalmasına bağlı serbest seks steroid düzeylerinin yükselmesi kemik kitlesini artırıcı etki gösterir (9). Yine obezlerde insülin direncine bağlı insülin artışı direkt mitojenik etki göstererek kemik oluşumunu artırır (9).

Kemik dokusu sürekli yenilenen bir dokudur. Kemik remodeling ünitesi, kemik yıkımından sorumlu osteoklastlar ve kemik yapımından sorumlu osteoblastlardan oluşur. Osteoklastlar dolaşımdaki ve kemik iliğindeki hematopoietik prekürsörlerden oluşurken osteoblastlar adipositlerle ortak olan mezenkimal kök hücreden köken alırlar (10,11). Kemik iliğindeki adipositler komşu hücreleri etkileyen endokrin ve parakrin faktörler salgırlar. Adipositlerden salgılanan leptin ve adiponektin gibi hormonlar ile tümör nekroz faktör ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler kemik remodelingini etkileyebilir.

Leptin hormonu ile kemik metabolizması arasındaki ilişki tam olarak açığa çıkarılmamış olup insanlarda KMD ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki tartışmalıdır (12). Adiponektin ve reseptörlerinin değişik donörlerden alınan femur ve tibia primer

osteoblastlarında eksprese edildiği bulunmuştur (11). Ancak literatürde KMD ile adiponektin arasındaki ilişkiyi araştıran yazı sınırlıdır.

Tip 2 diyabetiklerin çoğu obezdir (13) ve bu hastalarda osteoporoz daha az görölmektedir. Tip 2 diyabette insülin rezistansı ve hiperinsülinemi vardır. İnsülinin kemik kitlesi üzerine koruyucu etkisi vardır. Tip 2 diyabette adiponektin düzeyleri azalmıştır (14). Kan leptin düzeylerinde diyabetik ve diyabetik olmayan kadınlar arasında farklılık bulamayan çalışmaların yanı sıra (15), diyabetik kadınlarda diyabetik olmayan kadınlara göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptayan çalışmalarında vardır (16).

Biz bu çalışmada osteoporozu olan ve olmayan postmenapozol kadınlarda adipositokinlerden leptin, adiponektin ve insülin direnci ile KMD arasında farklılık olup olmadığını; Tip 2 diyabeti olanlarda osteoporozun olup olmasının aynı parametrelerde ne tür değişikliklere yol açtığını belirlemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kemiğin Fonksiyonları, Yapısı ve Remodelling

#### 2. 1. 1. Kemiğin Fonksiyonları

Kemiğin üç ana fonksiyonu vardır;

- a- Ekstremitelere ve vital organları içeren vücut boşluklarına destek sağlar.
- b- Etkili kaldıraç görevi ve kasların tutunduğu bölgeler aracılığı ile hareket yeteneği sağlar.
- c- Yaşam için kritik öneme sahip olan kalsiyum, fosfor, magnezyum ve sodyum gibi iyonlar için büyük bir depo görevi görür (17).

#### 2. 1. 2. Kemiğin Yapısı

Kemik başlıca trabeküler ve kortikal kemikten oluşur. Yoğun bir şekilde paketlenmiş mineralize kollajen tabakalarından oluşan kortikal kemik sertliği sağlar ve tübüler kemiklerin major bileşenidir. Trabeküler kemik ise süngerimsi yapıdadır ve kemiğe elastikiyeti sağlar, aksiyal iskeletin major kısmını oluşturur. Kortikal kemiğin kusurlu ya da yetersiz olduğu bozukluklar uzun kemiklerde kırıklara yol açarken, trabekuler kemikteki bozukluklar genellikle vertebral kırıklara yol açar (17). Kemik ağırlığının üçte ikisini mineral, geri kalan kısmı su ve tip-1 kollajen oluşturur. Kemikte kollajen dışında az miktarda diğer proteinler de bulunur. Bunlardan bazıları osteonektin, osteopontin, osteokalsin, sialoproteinlerdir. Kemik mineralinin major formunu değişken olgunlukta hidroksiapatit kristalleri geri kalan kısmını ise amorf kalsiyum fosfat oluşturur. Kemik üç tip hücreden oluşmuştur; osteoklast, osteoblast ve osteosit.

A. Osteoklast: Kemik rezorpsiyonu için özelleşmiş çok çekirdekli dev hücrelerdir. Osteoklastlar monosit dizisi içindeki hematopoetik öncülerden oluşurlar. Osteoklast öncülerinin olgunlaşmaları için macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), receptor activator nuclear factor kappa B ligand (RANKL), interlekin-6 (IL-6), paratiroid hormon ve D vitamini gereklidir. Olgunlaşan ve aktif hale geçen osteoklastlar asit ve kateptik proteazlar salgılayarak kemik matriksini çözerler. Sonuçta oluşan kollajen peptidleri idrarda saptanabilen piridinolin yapıları içerir ve bu da kemik rezorpsiyon oranını yansıtır.

Kemik rezorsiyonu iki yolla kontrol edilir; ya osteoklast sayısının düzenlenmesi ya da olgun osteoklastların aktivitesinin düzenlenmesidir (17).

- B. Osteoblast: Primer kemik oluşturuvcu hücre olup kemik matriksini (osteoid) ve mineralizasyonunu uyarır. Kemik iliğindeki mezenkimal prekürsör hücrelerden kaynak alırlar. Farklılaşan osteoblastlar kemik yüzeyine yönlendirilir, burada yeni kemik oluşumu bölgeleri oluştururlar. Mineralizasyon sürecinde hidroksiapatit kristalleri lamellar kemik yapımı için kollajen tabakalar üzerinde depolanır. Mineralizasyon, yeterli miktarda ekstraselüler kalsiyum ve fosfat yanı sıra alkalen fosfataz enzimi de gerektirir (17).
- C. Osteosit: Remodelling süreci sırasında kortikal kemik içinde kalan osteoblastlar osteosite dönüşür. Protein sentez aktivitesi belirgin miktarda düşer, hücreler kemik dokusu içindeki lakuna içerisinden uzanarak besleyici kapiller, bir kemik ünitesi (osteon) içerisindeki diğer osteositlerin süreçleri ve yüzey osteoblastları ile iletişime girerler. Osteositlerin fizyolojik önemleri tartışmalıdır (17).

### 2. 1. 3. Kemik Yeniden Yapılanması (=Remodelling)

Kemik sürekli olarak osteoklastik faaliyet tarafından üretilen rezorpsiyon alanları ile osteoblastlar tarafından kemiğin tekrar yapıldığı yeniden yapılanma (remodelling) sürecini yaşar (18). Kemik remodellingi tüm yaşam boyu oluşan devamlı bir yıkım ve tamir sürecidir. Çocukluk ve adolesan dönemlerinde remodelling etkin bir hızda ilerler ama bu dönemlerde aynı süreçte oluşan kemik modeling'i ve lineer büyümenin kantitatif olarak ezici üstünlüğü vardır. Zirve kemik kitlesine erişildikten sonra yaygın mekanizma olarak bunu remodelling izler (17). Kemik yüzeyinde kemik matriksi içinde lokalize osteositler veya farklılaşmış osteoblastlar kemik yüzeye osteoklastları çeken kimyasal mediyatörler salabilirler. Kemik yüzeyine göç eden osteoklastlar sıkı bir etki oluşturmak ve pH'ı düşüren asit salıvermek için kemik matrikse yapışır ve kemik matriksten mineral çözerler. Mineral serbest bırakıldıktan sonra demineralize matriks bozular. Osteoklast kemik yüzeyden ayrılır ve osteoblast kemik alanına çekilir. Rezorpsiyon evresi yaklaşık 10-14 gündür. Osteoblastlar rezorpsiyon çukurunu dolduran yeni kemik veya osteoid üretirler. Osteoid yaklaşık 3 ay içinde mineralize olur. Kemik oluşumu 3 veya 4 ay sürebilir. Bundan dolayı, erişkinlerde kemik remodeling döngüsü 4 ile 6 ay sürebilir (18).

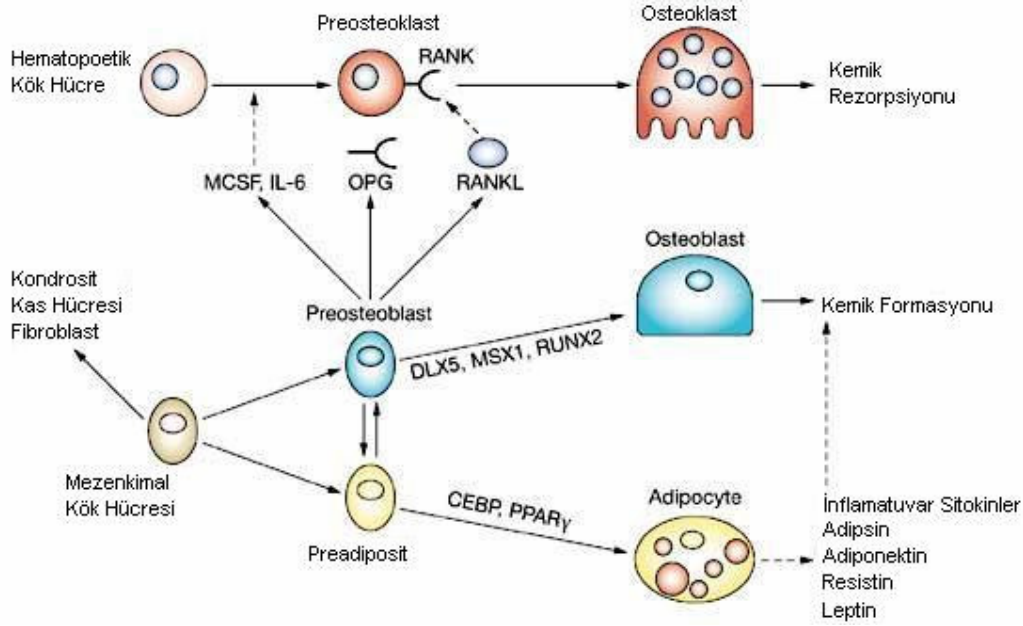
Kemik dengesini sağlamak için, osteoklastlar ile osteoblastlar arasındaki iletişimde osteoblast kökenli iki proteinin (RANKL ve osteoprotegerin) önemli rolleri vardır (17).



Osteoblast hücreleri osteoklast farklılaşması için gerekli olan osteoklast differansiasyon faktörü olan RANKL eksprese ederler ve bu faktör osteoklast prekürsörleri tarafından tanınır. Osteoklast prekürsörleri ise osteoblast hücreleri etkileşimi ile RANKL'ı tanıyan membrana bağlanmış bir tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörü olan receptor activator nuklear kappa B (RANK) eksprese ederler. RANKL, RANK'a bağlanır ve direkt olarak osteoklast prekürsörlerinin yüzeyindeki nukleer transkripsiyon faktör kappa B'yi (NFkB) aktive eder. Osteoprotegerin ise osteoblast hücreler tarafından eksprese edilen TNF reseptör ailesinin bir üyesidir. Osteoprotegerin RANKL ile bağlanarak ve RANKL-RANK etkileşimini inhibe eder, osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu azaltır (19). Bu sistemde, periferik sinyaller osteoblastlara kemik remodelling'ini arttırmaları yönünde talimat verdiklerinde RANKL salgılanır ve RANK reseptörüne bağlanır, böylece yeni osteoklastların proliferasyonu başlatılmış olur. Remodelling hızı azaltılması gerektiğinde RANKL yapımı azaltılır ve artmış osteoprotegerin rezidüel RANK ligandına bağlanarak RANK ligandı-RANK bağlanması minimize edilir, böylece osteoklast yapımı down-regule edilmiş olur (17).

Östrojen eksikliği, immobilizasyon, hiperparatiroidizm, sistemik ve lokal inflamatuvar hastalıklar gibi bazı metabolik değişiklikler osteoklast sayısını arttırmaları ve kemik döngüsündeki aktiviteyi değiştirirler. Bu kemik rezorpsiyonunun kemik oluşumundan daha fazla olmasıyla ve kemik dokusunda net bir kayıpla sonuçlanır. Kemikteki lokal faktörlerin birkaçı kemik oluşumunun ve rezorpsiyonunun düzenlenmesini ve bu süreçlerin birleşmesini etkiler, bunlar arasında prostoglandinler, insülin benzeri büyüme faktörü, interlökinler (IL-1, IL-6, IL-11) ve TNF vardır (18).

Remodelling aktivitesinde diyet, hormonlar ve kemik dengesini etkileyen ilaçlar gibi uyaranlar değişikliklere neden olabilir. Hormonal değişikliklere örnek olarak hipertiroidi ve hipervitaminosis D gösterilebilir. Yüksek dozda glukokortikoidler ve etanol gibi başka faktörler de osteoblastik aktiviteyi azaltabilir. Östrojen yetmezliğinde osteoklastik rezorpsiyon kapasitesi artabilir (17).



**Şekil 1:** Kemik iliği ortamındaki ilişkiler

OPG: Osteoprotegerin, MCSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör, RANKL: Receptor activator of nuclear transcription factor kappa B ligand, RANK: Receptor activator of nuclear transcription factor kappa B, PPAR $\gamma$ : Peroxisome proliferative activated receptors gamma, RUNX: Runt-related transcription factor, DLX: Distal-less homeobox, MSX: MSH homeobox homolog, CEBP: enhancer binding proteins

#### 2.1.4. Adipositokinler ve Kemik Metabolizması

Adipoz doku sadece enerji depolayan bir organ değil aynı zamanda uzak bölgelerde etki gösteren faktörleri de dolaşıma salgılayan endokrin bir organdır. Bu faktörler, glukoz hemostazı üzerine etkili serbest yağ asitlerini ve adipositokinler olarak bilinen peptid hormonlarını içerir. Adipositokinlerden bazıları; adiponektin, leptin, TNF-alfa, IL-6 ve rezistindir (20).

Adipositlerin ve osteoblastların her ikisinde mezoderm kaynaklıdır. Fenotipleri belirgin şekilde farklı olabilsede olgun adipositler ve osteoblastlar bir çok ortak faktörü eksprese edebilirler. İnsan osteoblastlarının bir adiposit spesifik gen ürünü olduğu düşünülen leptini eksprese ettiği gösterilmiştir. Leptinin kemik metabolizması üzerine en azından iki farklı etkisi olduğu görülmektedir; osteoblast farklılaşması, büyüme ve mineralizasyon üzerinde direkt uyarıcı etki ve hipotalamus aracılığı ile kemik gelişimi üzerinde indirekt bir baskılayıcı etki (11).

Bazı araştırmacılar leptinin stromal hücreleri osteoblastlara, kondrositlere ve hatta adipositlere farklılaşmasını indüklediğini göstermiştir (21, 22). Leptin ve reseptörlerinin iliak krest osteoblast kültürlerinde eksprese edildiği görülmüştür (23). Ayrıca, farklılaşmış insan

mezenkimal kök hücrelerinin leptin ve reseptörlerini eksprese ettiği bulunmuştur (24). Bunun yanında, bazı araştırmacılar da osteoblastlarda leptin reseptörlerinin gösterilmesi konusunda başarısız olmuş ve leptin aracılıklı nöroendokrin ve indirekt yolla kemik metabolizması regülasyonu olduğunu savunmuşlardır (25, 26).

Adipositler yüksek oranda ve spesifik olarak adiponektin proteinini eksprese ederler ve adiponektin ve adiponektin reseptörünün kemik oluşturan hücrelerde saptandığı bildirilmiştir. Bu bulgular adiponektinin adipoz dokudan kemik dokuya bir signal taşıdığını düşündürmektedir (27).

Berner ve ark, adiponektin ve reseptörlerinin (Adipo R1 ve Adipo R2) değişik donörlerden alınan femur ve tibia primer insan osteoblastlarında eksprese edildiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada in vitro olarak primer insan osteoblastlarından adiponektin transkripsiyonu, translasyonu ve sekresyonu gösterilmiştir (11).

Luo ve ark, yapmış olduğu bir çalışmada adiponektinin osteoblast proliferasyonunu kolaylaştırdığını ve osteoblast farklılaşmasını arttırdığını göstermişlerdir (27).

## **2.2. Osteoporoz**

### **2.2.1. Tanımlama**

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari düzeyde bozulması ve bunu izleyen kemik kırılabilirliğinde artış ve kırığa yatkınlık ile karakterize sistemik iskelet hastalığıdır. 1994 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fragilite kırıklarını önlemeyi amaçlayan, osteoporoz için Tablo 1’de gösterilen klinik tanı kriterlerini belirledi (2).

### **2.2.2. Tanı**

Osteoporozun günümüzdeki tanısı büyük oranda kalça ya da lomber vertebranın dual enerji X-ray absorptiometri (DEXA) tetkiki ile KMD ölçülmesi temeline dayanır (28). DEXA osteoporoz tanısında ‘altın standart’ olarak kabul edilmektedir (6). Kişinin KMD değerinin sağlıklı bir genç popülasyon ortalaması ile karşılaştırılması ile elde edilen standart sapma sayısı T skoru olarak adlandırılır (28). WHO osteoporozu T skorunun -2.5 standart sapmadan daha küçük olması olarak tanımlamıştır (29).

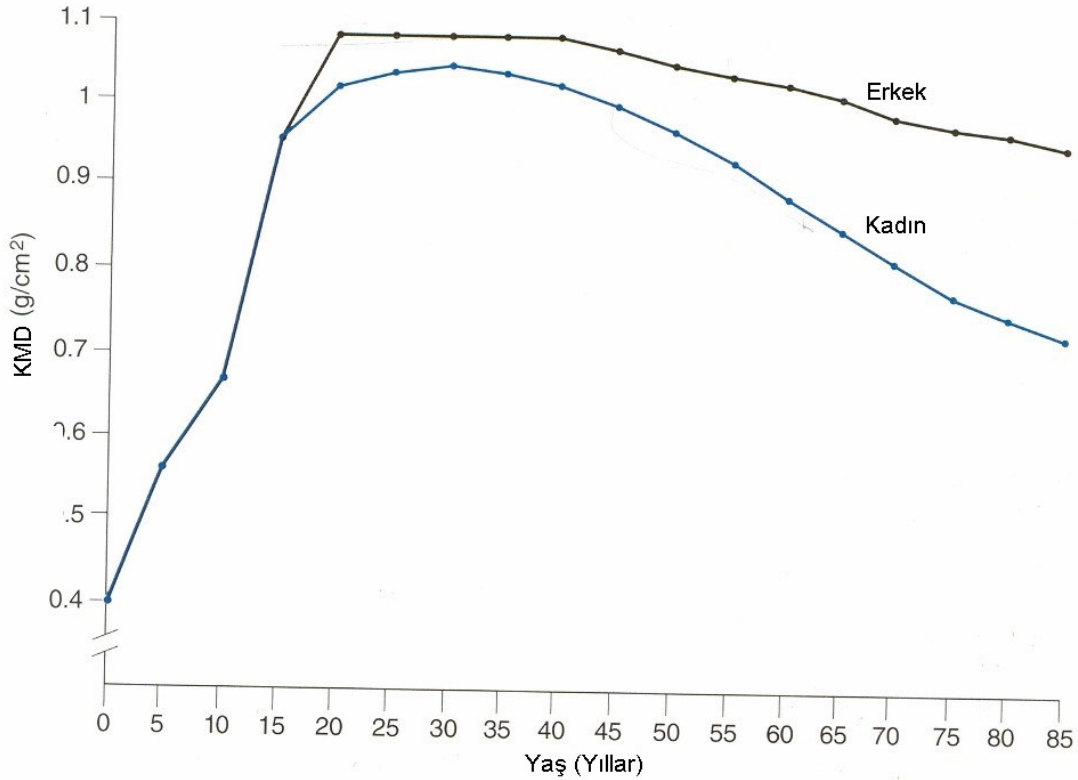
**Tablo 1:** Osteoporoz için tanı kriterleri (2)

Tanı	Tanımlama	T skoru
Normal	KMD'nin genç erişkin referans ortalamasının 1 standart sapması içindeki bir değer	+1,0 ile -1,0 arası
Osteopeni	KMD'nin genç erişkin ortalamasından 1 standart sapmadan fazla düşük olması ama 2.5 standart sapmadan daha fazla düşük olmaması	-1,0 ile -2,5 arası
Osteoporoz	KMD'nin genç erişkin ortalamasından 2.5 ve üstü standart sapma düşük olması	$\leq -2,5$
Ciddi osteoporoz	KMD'nin genç erişkin ortalamasından 2.5 ve üstü standart sapma düşük olması ve bir ya da daha fazla frajilite kırığı olması	$\leq -2,5$

### 2. 2. 3. Patofizyoloji

İlerlemiş yaşlarda osteoporoz gelişmesi olasılığını etkileyen iki faktör; zirve kemik kitlesi ve kemik kayıp hızıdır (30). Kemik, hayatın erken yaşlarında yapılı ve iskeletteki maksimum kemik miktarı erişkin yaşların erken dönemlerinde, 18-20 yaşlarına kadar sağlanır. Genetik, zirve kemik kitlesini belirleyen en önemli faktördür (31). Bunun yanında diyet, hormonal ve mekanik faktörler de zirve kemik kitlesine katkıda bulunurlar. Bu faktörlerle ilgili bozukluklar zirve kemik kitlesinin idealin altında olmasına yol açabilir. Elli yaş civarında her iki cinsiyette birçok kemik bölgesinde kemik kaybı yıllık %0.5-1 oranında gerçekleşir (3). Postmenopozal kadınlarda kemik kaybı daha hızlı bir oranda gerçekleşir. Menopoz sonrası erken yıllarda bu oran yıllık olarak trabeküler kemikte %3-5, kortikal kemikte %1-3 olabilir (32). Menopozda ovarian fonksiyonun kesilmesi 5-10 yıl arasında sona eren hızlı bir kemik kaybı fazına eşlik eder. Zirve kemik kitlesinin total kaybının %15'i menopoz sonrası ilk birkaç yılda gerçekleşir ve yaşam boyu kayıp %30-40'ı bulabilir (33). Östrojen eksikliği IL-1, IL-6, TNF gibi sitokinlerin, kemik iliğinde osteoklastların toplanmasına ve stimülasyonuna yol açan RANKL reseptör aktivatörünün salınımına ve osteoprotegerin üretiminin azalmasına neden olur (18).

Normal bir kadında östrojen, paratiroid hormonun kemikler üzerindeki rezorptif etkisini modüle eder, böbrekte  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezini uyararak barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Östrojen kalsitonin sentezini de artırır (4).



**Şekil 2:** Zirve kemik kitlesi

#### 2. 2. 4. Komplikasyonlar

Postmenapozal osteoporozla bağlı kemik gücündeki azalma fraktür riskini ciddi oranda artırır. Kırığa eşlik eden ağrı ve fonksiyon kaybı da yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Osteoporotik fragilite kırıkları azalmış mobilite, hospitalizasyon ve evde bakım gerekliliği doğurmaktadır. Osteoporotik kırık riskini arttıran faktörlerin başında düşük KMD ve ilerlemiş yaş gelmektedir (28).

Osteoporoz da; vertebra kırıklarına bağlı sırt ağrısı, boy kısalığı, spinal deformite (özellikle kifoz) görülür. Tipik olarak bazı sıradan günlük fiziksel aktiviteler sonrası akut bel veya sırt ağrısı gelişir. Ağrı hafif ya da şiddetli lokalize ya da yana yayılan tarzda olabilir. Günler ya da haftalar süresince remisyona girmişken yeni kırıkların oluşması ile ağrı tekrarlar. Vertebral kırıkların oluşma sıklığı ve kırık sayısı hastadan hastaya oldukça değişiklik gösterir (4).

## 2. 2. 5. Risk Faktörleri

Osteoporoz için risk faktörleri şunlardır; (2)

### 1. Genetik

- a. Asya ırkı ya da beyaz ırk
- b. Aile hikayesi
- c. Vitamin D reseptör allel anomalisi

### 2. Yaşam tarzı

- a. Aşırı egzersiz (amenore oluşturan)
- b. İmmobilizasyon
- c. Sedanter yaşam tarzı
- d. Nulliparite
- e. Cerrahi menopoz

### 3. Nutrisyonel faktörler

- a. Alkol kullanımı
- b. Yüksek proteinli diyet
- c. Vejeteryan diyet
- d. Vitamin D eksikliği

### 4. Çeşitli hastalıklar

- a. Anoreksiya nervroza
- b. Tip 1 DM
- c. Malarbsorbsiyon
- d. Hemolitik anemi
- e. Osteogenesis imperfekta
- f. Prolaktinoma
- g. Romatoid Artrit
- h. İlaçlar (antikonvulzanlar, kemoterapi, glukokortikoid tedavisi, lityum, methotraksat)

## 2. 2. 6. Tedavi

Osteoporoz tedavi stratejileri şunlardır; (2)

### 1- Yaşam şeklinde değişiklikler

- a- Dengeli diyet: Diyette yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı gereklidir.
- b- Düzenli egzersiz: Hastanın kişisel becerilerine ve gereksinimlerine düzenlenmiş güvenli ve düzenli bir egzersiz programı güçlü bir kas-iskelet yapısının devamı için gereklidir.
- c- Kafein alımının azaltılması: Aşırı kafein iskelette mineralizasyonu azaltır ve kalsiyumun renal atılımını artırır.
- d- Alkol alımının azaltılması: Aşırı alkol alımı hastanın osteoporoz riskini artırır.
- d- Sigaranın bırakılması: Sigara hastanın osteoporoz riskini artırır.

### 2- Farmakolojik girişimler

- a. Kalsiyum ve D vitamini analogları
- b. Hormon replasman tedavisi
- c. Bifosfonatlar
- d. Kalsitonin
- e. Selektif östrojen reseptör modülatörleri

### 3- Kırıklardan korunma

- a- Düşmenin engellenmesi: hastanın ev içinde ya da ev dışında düşme riskinin azaltılması hastada bir fraktür gelişme olasılığını azaltır.
- b- Omurgada kompresif kuvvetlere yol açan aktivitelerin ve omurganın aşırı fleksiyonunun engellenmesi
- f. Postural hipotansiyona yol açan ilaçlardan kaçınma

## 2.2.7. Obesite ve KMD Arasındaki İlişki

Kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi yan etkilerine rağmen (35), obesitenin osteoporozu karşı koruyucu olduğu görülmektedir. KMD'nin en güçlü öngörücülerinden biri vücut ağırlığıdır (36, 37). Vücut ağırlığı hem yağ kütlesi hem de yağsız kütleye bağlıdır ve KMD ile yağ kütlesi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (38).

Kural olmamakla birlikte insulin düzeyleri obez kişilerde obez olmayanlara göre daha yüksektir. Obesite ve yüksek serum insulin düzeylerinin osteoporozda koruyucu ve hatta önleyici bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (39). Birçok çalışmada obesitenin KMD ve kemik kalitesinin korunmasında önemli rol oynadığına dair sonuçlar elde edilmiştir (40, 41). İnsülinin iskelette differansiye olmuş osteoblast fonksiyonunu stimüle ederek kemik matriksin

sentezini hızlandırdığı da ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar insülinin normal kemik mineralizasyonu için zorunlu olduğunu savunurlar (42). Obesitenin KMD'ni arttırıcı etkisinin çoğu zaman obesite ile birlikte seyreden hiperinsülinemiye bağlı olabileceğine dair bir görüş ortaya atılmıştır. Normal kemik mineralizasyonu için zorunlu olduğu vurgulanan insulin bu etkisini direk ya da indirekt yolla gerçekleştirmektedir. Direkt etki ile 1-25 (OH)<sub>2</sub> D3 yapımını arttırdığı, kemik matris sentezini stimüle ettiği ve differansiye osteoblastların fonksiyonunu arttırdığı düşünülmektedir. İndirekt etkisi ise iki temel mekanizmaya bağlıdır. Birincisi seks hormon bağlayıcı globulin sentezini inhibe etmek suretiyle serbest östrojen ve androjen seviyelerini yüksek tutmasıdır. Böylece seks hormonlarının kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkilerini dolaylı yoldan arttırır. Diğeri ise insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ile olan bağlantısıdır. IGF-1 kemik formasyonu için önemli bir düzenleyicidir. Osteoblastların fonksiyonunu uyardığı, kemik kollajen sentezi ve preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu arttırdığı kabul edilir. Diğeri taraftan insulin hem IGF-1'in (somatomedin) karaciğerdeki yapımını arttırmakta, hem de IGF-1'e yapısal benzerlik göstermesi nedeni ile IGF-1 reseptörlerine bağlanabilmektedir. İnsülin böylece dolaylı yoldan IGF-1'in etki mekanizmasını arttırarak da KMD üzerinde olumlu bir rol oynayabilmektedir (43, 44).

Obesiteye bağlı azalmış seks hormon bağlayıcı globulin etkisi ile serbest seks steroidlerinin konsantrasyonunda artış görülür. Postmenopozal obez kadınlarda androjenlerin estrona periferde dönüştürülmesinde artış vardır. Bu da obez kadınlarda neden daha az osteoporoz olduğunu açıklamaktadır (45).

Obesitenin osteoporoza karşı koruyucu etkinliği olduğu iyi bilinmektedir. Hem kemik dansitesi hem de leptin düzeyleri vücut ağırlığına bağlı olduğu için leptinin obez kişilerde kemik kitlesinin devamlılığının sağlanmasında düzenleyici bir rolü olabileceği düşünülmüştür (12). Leptinin insan osteoblast proliferasyonunu, kollajen sentezini ve mineralizasyonunu arttırarak kemik oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (46). Ayrıca kadınlarda, erkeklere göre adipositeden bağımsız olarak serum leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirildiğinden (47, 48), östrojenin leptin salınımında etkisi olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.

## **2. 2. 8. Diyabet ve Osteoporoz**

Diyabet varlığı ile KMD arasındaki ilişki bir çok çalışmada araştırılmıştır. Osteopeni ile Tip 1 DM arasındaki ilişki iyi belirlenmiş (49) olmasına rağmen Tip 2 DM'un kemik metabolizması üzerindeki etkileri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Tip 2 diyabetliler normal kişilerle karşılaştırıldığında kemik kitlesinin daha yüksek (50), benzer (51) ya da daha düşük (52) olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunun yanında, Tip 2 diyabetli kadınlar



anamlı derecede artmış kalça kırığı riski ile karşı karşıyadır ancak bu risk Tip 1 diyabetli olanlara göre daha azdır (53, 54).

## 2. 3. Tip 2 Diabetes Mellitus

### 2. 3. 1. Tanımlama

Tip 2 DM; diyabetlilerin yaklaşık %90-95'ini oluşturan daha önceden insülin bağımlı olmayan diyabet ya da erişkin tip diyabet de denen, insülin direnci ve genellikle rölatif insülin yetmezliği olan hastaları tarifler (55).

### 2. 3. 2. Tip 2 DM Etiyopatogenezi

Tip 2 diyabetik hastalarda iki tane patolojik defekt vardır. Bunlar anormal insülin sekresyonu ve insülinin hedef dokulardaki direncidir. Bunlardan hangisinin primer olduğu bilinmemektedir. Klinik süreçte genel olarak üç faz tanımlanır. Birinci fazda insülin direncine rağmen plazma glukozu halen normaldir. Çünkü insülin seviyesi artmıştır. İkinci fazda insülin direnci daha da kötüleşir, artmış insülin konsantrasyonuna rağmen postprandial hiperglisemi gelişir. Üçüncü fazda insülin direnci değişmez fakat insülin sekresyonu azalır, açlık hiperglisemisi ve aşikar diyabet ortaya çıkar. Üçüncü fazdaki insülin salınımındaki zamanla azalma altta yatan genetik defekte veya beta hücrelerindeki metabolik toksisiteye bağlı olabilir. Yüksek glikoz seviyesi (glukotoksosite) veya doku seviyesindeki artmış yağ asitleri (lipotoksosite) insülin sekresyonunu olumsuz etkiler (13). Tip 2 DM gelişme riski yaş, obesite ve fiziksel aktivitenin azlığı ile artar. Ayrıca, Tip 2 DM gelişiminde güçlü bir genetik predispozisyon vardır (55).

### 2. 3. 3. Diabetes Mellitus Tanısı

DM tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir (55):

- 1- Açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl (7.0 mmol/l) olması. Açlık en az 8 saatlik gece boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.
- 2- Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) olması. Test Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tarif edildiği şekilde, 300 ml su içinde çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ile gece boyu açlık sonrası yapılır.
- 3- Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir andaki plazma glukoz konsantrasyonu  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) olması. Herhangi bir an, son yenen yemekten bağımsız olarak günün

herhangi bir saati olarak tanımlanır. DM'un klasik semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybını içerir.

### 2. 3. 4. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, vücuttaki dokuların insülin etkisine karşı duyarlılıklarında azalma olması durumudur (56). Obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (56).

İnsülin ile ayarlanan normal anabolik metabolizma, yemeklere yanıt olarak yeterli miktarda insülin salınımını gerektirir. İnsülin hedef dokulardaki spesifik insülin reseptörlerine bağlanmalıdır. İnsülin reseptörü birbirlerine disülfid bağları ile bağlanmış iki  $\alpha$  ve iki  $\beta$  alt ünitesi içeren tetramerik bir glikoproteindir.  $\beta$  alt ünitesi, insülin  $\alpha$  alt ünitesine bağlandığında aktive olan bir tirozin kinazdır. Tirozin kinaz insülin reseptörünün otofosforilasyonunu yapar ve insülinin birçok etkilerini ayarlayan intrasellüler fosforilasyonları başlatır. Bu etkilerden yeterli miktarda anlaşılabilen tek olay glukoz taşınmasıdır. Glukoz, glukoz taşıyıcı moleküller tarafından ayarlanan kolaylaştırılmış difüzyon yolu ile hücre içine alınır. Bazı taşıyıcılar her zaman plazma membranda bulunurken, insülinin reseptöre bağlanması sellüler taşıyıcı depolarının plazma membranına hızlı mobilizasyonunu başlatır ve daha önceden orada olanları da aktive eder. İyi kontrol altında olmayan diyabette, depolanan taşıyıcıların sayısında eksiklik olduğu görülmektedir (13).

İnsülin direnci prereseptör (anormal insülin ya da anti-insülin antikoları), reseptör (azalmış reseptör sayısı ya da insülinin bağlanmasında azalma) ya da postreseptör (anormal sinyal iletimi) düzeyinde olabilir. Kombinasyonlar da olasıdır. Bazı insülin direnci formlarında moleküler bozukluğun doğası bilinmekle birlikte çoğunda tanımlanamamıştır (13).

Obezite insülin direncinin en sık nedenidir. Obezite azalmış reseptör sayısı ile birlikte, ancak asıl sorun postreseptör düzeyindedir, tirozin kinazın aktive edilmesinde açıkça bir yetmezlik vardır (13).

Tip 2 diyabette insülin direnci, insülin salgılanmasındaki bozukluk ve glukoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk vardır. Fakat diyabetin oluşmasında eğilimli kişilerde insülin direnci ve genetik olarak programlanmış pankreatik beta hücresi disfonksiyonu arasındaki etkileşim daha önemlidir. Belirtilen metabolik bozukluklar arasında insülin direncinin temel faktör olduğu kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğere sınırlı insülin direncinde en fazla rolü kas dokusunun oynadığı ileri sürülmektedir. Yapılan prospektif

çalışmalar insülin direnci olan bireylerde sonunda glukoz intoleransı veya Tip 2 DM'un geliştiğini göstermektedir (57).

Yağ dokusunun Tip 2 diyabette metabolik bozukluklara büyük katkısı vardır. Yağ dokusundaki insüline direnç, hormona duyarlı lipaz enziminin çalışmasında insülinin engelleyici etkisinin azalması ile dokuda depolanmış trigliseridler parçalanıp gliserol ve serbest yağ asitlerinin kana salgılanması artmıştır. Yükselmiş düzeydeki yağ asitleri, kas ve karaciğer dokularında insüline direncin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda yağ dokusu adiponektin, leptin, TNF-alfa, IL-6 ve resistin gibi adipositokin adı verilen faktörleri de salgılar (20).

Adiponektin, insülin duyarlılığı ve açlık plazma insülin konsantrasyonları ile negatif korelasyon gösterir. Tip 2 DM'lu hastalarda adiponektinin plazma konsantrasyonlarının düşük olduğu gözlenmiştir (58). Leptinin insülin duyarlılığı üzerine olan etkileri tam olarak aydınlatılmış değildir. Bazı çalışmalarda hiperleptinemi ya da leptin direncinin insülin direnci üzerinde kritik role sahip olduğu bulunmuştur (59, 60). Hayvan modellerinde leptinin enerji dengesi ve insülin duyarlılığını da etkileyebileceği belirtilmiştir ancak leptinin insanlarda insülin direnci sendromu ya da Tip 2 diyabetteki rolünü aydınlatılabilmek için daha ileri klinik çalışmalara gereksinim vardır.

İnsülin direncini ölçmede altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir. Ancak uygulaması zordur. Klinik çalışmalarda en sık Homeostasis Model Assesment (HOMA) kullanılır.

### **2. 3. 4. 1. Homeostasis Model Assesment (HOMA)**

İlk defa 1985 yılında Oxford grubu (61) tarafından geliştirilmiştir. Son yıllarda daha geniş vaka gruplarında daha ucuz ve pratik insülin direnci ölçüm yöntemlerinin kullanılmak istenmesi nedeniyle yaygınlaşmıştır. Glukoz ve insülin arasındaki matematiksel bir eşitliğe dayanarak belirlenen bir formül yardımıyla R (direnç) değeri ve beta hücre kapasitesini (%B) belirleyebilmek mümkündür. Test, 10 saat açlık sonrası sabah glukoz, insülin veya C-peptit için 3'er kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere (Glukoz için mmol/l, İnsülin için mU/l, C-peptit için nmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır. İnsülin kullanan bireylerde hesaplarda insülin yerine C-peptit kullanılabilir.

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldığında direnç katsayıları arasında çok güçlü bir korelasyon bulunmuştur.

HOMA testiyle bulunan değerler sağlıklı insanlarda 2.1-2.7 dir.

## **2. 4. Adiponektin**

### **2. 4. 1. Genel Bilgiler ve Tarihçe**

Adiponektin adipositokin ailesinin yeni ve önemli bir üyesidir ve 1990'ların ortalarında keşfedilmiştir (20). Adiponektin cDNA'sı ilk kez insan yağ dokusu cDNA'sı kütüphanesinde, büyük ölçekli rastgele sıralama (random sequencing) yöntemiyle izole edilmiştir (62).

### **2. 4. 2. Tanımlama**

İnsan adiponektini 30 kilo dalton ağırlığında bir proteindir ve 247 aminoasid içerir (20). Adiponektin bir N-terminal kollajen benzeri olan ve bir C terminal globular alan içeren modüler yapıdadır (63). Adiponektin, en yaygın adipoz gen transkripti 1'in gen ürünüdür, başlıca adipoz dokuda tanımlanır ve salgılanır (20). Adiponektininin 2 reseptörü vardır ; Adipo R1 primer olarak iskelet kasında Adipo R2 ise primer olarak hepatik dokularda bulunur (11, 63).

### **2. 4. 3. Adiponektin Plazma Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler**

Adiponektin, dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan adipoz proteindir (20). Adiponektinin insan plazma konsantrasyonları 5-30 mikrogram/ml arasında değişir ve insan plazma proteinlerinin %0,01'ni oluşturur (20). Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, beden kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insulin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı, plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğu bildiren çalışmalar vardır (63, 64). Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır. Kilo verdikçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayan olgularda plazma adiponektin konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (14, 63). Adiponektin konsantrasyonlarının insulin resistansı ve hiperinsülinemi, Tip 2 diyabet, obesite ve dislipidemi durumlarında normalden düşük olduğu bildirilmiştir (14, 63, 64). Plazmada hipoadiponektinemi derecesinin adiposite düzeyinden çok hiperinsülinemi ve insülin resistansı derecesi ile yakından ilgili olduğu gösterilmiştir (20). Bu bulguyla uyumlu olarak obez ve diyabetik kişilerden alınan adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonu azalmıştır

(20). Adiponektin verilmesi insülin duyarlılığını arttırarak obesite ile birlikte olan hiperglisemiye düzeltebilir (63). IGF-1 ve tiazolidinidionlar ile stimülasyon sonrası adiponektin gen transkripsiyonu ve sekresyonu artarken, TNF-alfa ve glukokortikoidlerin stimülasyonu sonrası azalır (20).

#### **2. 4. 4. Metabolik Etkiler**

Adiponektin, kas ve karaciğerde insülin duyarlaştırıcı rol oynar (20). İnsülin duyarlaşmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvanlar üzerinde *invivo* olarak yapılmış çalışmada adiponektinin etkisinin en çok karaciğer üzerine olduğu gösterilmiştir (65). Bunun yanında bazı çalışmalar (66, 67) kasların da olaya katıldığını düşündürmüştür. Örneğin; adiponektin verilmesi farelerde yüksek yağ, yüksek karbonhidratın indüklediği obeziteyi önlemiştir. Buna plazma serbest yağ asitlerinde (66) ve kas ve hepatik trigliseridlerde bir azalma (67) eşlik etmiştir. Adiponektinin vücut ağırlığının azalması üzerine etkilerinin kasta artmış lipid oksidasyonu sonucu olduğu ileri sürülmüştür (66).

Obezite ve Tip 2 diyabette iskelet kası tirozin kinaz aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (68, 69). Azalmış iskelet kası tirozin kinaz aktivitesinin insülin direnci gelişiminde erken ya da primer olay olduğu düşünülmektedir. Ayrıca düşük plazma adiponektin düzeylerinin, vücut yağ oranındaki değişikliklerden bağımsız olarak, insülin duyarlılığında azalışla birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Bu da düşük plazma adiponektin düzeylerinin insülin duyarlılığında azalmadan önce gerçekleştiğini göstermektedir (70).

#### **2.4.5. Adiponektin ve Kemik Metabolizması**

Adipositlerin ve osteoblastların her ikisinde mezoderm kaynaklıdır. Osteoblast farklılaşması sırasında ekstraselüler matriks biyosentezinin organizasyonu ve mineralizasyonuna eşlik eden bir gen ekspresyonu vardır. Mezenkimal kaynaklı hücreler farklılaşma sırasında gen ekspresyonunda bir çok ortak özelliğe sahiptir. Fenotipleri belirgin şekilde farklı olabilese de olgun adipositler ve osteoblastlar arasındaki yakın ilişki vardır. Adiponektinin kemik hücrelerinde eksprese edilen bir adipokin olabileceği olasılığı söz konusudur. Kemik oluşturan hücrelerden adiponektin ekspresyonu ve sekresyonu adiponektinin normal kemik hücrelerinde önemli fonksiyonları olabileceğini göstermektedir. İnsan mezenkimal kök hücrelerinin osteoblastlar ve adipositlere farklılaşmasının moleküler kontrolü bilinmemekle birlikte adipokinler bu hücrelerin olgunlaşacakları son noktanın düzenlenmesinde rol oynayabilir. Adiponektin osteoklastogenezis ile ilgili olan TNF-alfa, RANKL ve osteoprotegerine yapısal olarak benzemektedir. TNF-alfanın indüklediği nükleer

transkripsiyon faktör B aktivasyonunu düzenleyebilir. Adiponektin kemik gelişmesi ve idamesi ile ilişkili önemli fonksiyonlara sahip olabilir. Bunun yanında adiponektinin osteoklastogenezisteki rolü tam olarak tanımlanmamıştır (11).

## 2. 5. Leptin

### 2. 5. 1. Tanımlama

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden almıştır (71). Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 16 kilodalton moleküler ağırlıkta tek zincirli ve 167 aminoasit içeren bir protein hormondur (63, 71).

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (72).

### 2. 5. 2. Sentezlenmesi ve Salınımı

Leptin farklılaşmış adipositler tarafından üretilir ancak mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plasentadan üretimi de gösterilmiştir (63). Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur (73). Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir (73). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve kan düzeyleri sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (74). Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (75).

Leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi olsa (76) da birçok faktör leptin düzeyinin düzenlenmesinde rol oynar. Hiperinsülinemi ve glukokortikoidler leptin salınımını artırırken, adrenerjik stimülasyon leptin salınımını ve ekspresyonunu azaltır (77). Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (63).

### 2.5.3. Metabolik Etkileri

Leptin beyaz adipoz dokuda sentezlenip kan dolaşımına salınımı sonrası beyne taşınır. Temel etkileri yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmasıdır (77). Hayvanlarda leptin tedavisinin doza bağımlı olarak yiyecek alımında, iştahta ve vücut ağırlığında azalma, yağ depolarında kayıp, enerji metabolizmasında artışa yol açtığı görülmüştür (77). Leptin tüm bu etkilerini santral yolla gerçekleştirir. Nöropeptid Y bu açıdan leptin için major hedefdir. Nöropeptid Y yiyecek alımı için bir stimülatördür. Leptin, hipotalamusun arkuat nükleusunda nöropeptid Y sentezini inhibe eder (77). Leptinin ayrıca cinsel gelişim, (78) üreme (79), hematopoez (80), immünite (81), gastrointestinal fonsiyonların düzenlenmesi (82), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (83), anjiogenez (84) ve osteogenezisde (85) de önemli rolleri olduğu saptanmıştır.

### 2. 5. 4. Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörleri sitokin klass I reseptör ailesine aittir ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur (63). Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (86). Leptin reseptörlerinin kısa ve uzun formu vardır. Uzun form özellikle hipotalamusta baskındır. Kısa form ise vücutta yaygın olarak bulunur. Kısa form leptin reseptörü leptinin periferik etkilerinin oluşmasından sorumludur (77).

### 2. 5. 5. Leptin Rezistansı

Kemirgenlerde leptin ve leptin reseptör gen mutasyonlarının ciddi obesiteye yol açtığı gözlenmesi üzerine aynı durumun insanlar içinde geçerli olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Ancak hem obez insanlarda hem de obez farelerde leptin yetersizliği değil ama tam tersine hiperleptinemi gözlenmiştir (77). Bu klinik durum da leptin rezistansı olarak adlandırılmıştır. Leptin rezistansında en belirgin defekt leptin reseptörü düzeyindedir. Reseptör ekspresyonu ya da proksimal sinyallemede santral bir defekt söz konusudur ve bu durum ciddi leptin rezistansına yol açar (77) .

### 2. 5. 6. Leptin ve Kemik Metabolizması

Leptinin kemik metabolizması üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Leptinin osteoblast farklılaşmasını arttırdığı (21, 23) ayrıca osteoklast yapımını ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini (87, 88) savunan çalışmalar vardır. Benzer şekilde, leptin ile KMD arasındaki ilişki de

tartışmalıdır. Leptin ile KMD arasında pozitif bir birliktelik saptanan çalışmalar (45, 89) anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar (90, 91) ve negatif birliktelik bulunan çalışmalar (92, 93) vardır. Deneysel çalışmalarda ise leptinin yeni kemik yapımını inhibe ettiği ve bu etkisini de endokrin yada parakrin yolla değil ama hipotalamus aracılıklı santral sinir sistemi üzerindeki etkisi ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (26). Leptinden yoksun ob/ob farelerine leptin verilmesinin etkisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Leptin serebral ventriküllere infüze edildiğinde sempatik uyarılar aracılığı ile kemik kaybına yol açmıştır (26). Tam tersine leptinin ob/ob faresine subkutan infüzyonu kemik mineral içeriğinde artış ve kemik iliği adipoz doku miktarında azalmaya yol açmıştır (94). Ob/ob faresinin iskelet fenotipi ile ilgili birbiri ile çelişen yayınlar vardır (26, 94). Bir grup araştırmacı leptin defektinin daha fazla kemik kitlesini kolaylaştırdığını bulurken (26) diğer bir grup leptin defektinin değişken etkilere sahip olduğunu (94) bildirmiştir. Bu yüzden adipositler ile osteoblastlar arasındaki dengenin düzenlenmesinde leptinin rolü ve etki mekanizması halen tartışmalıdır.

Leptin, mineralizasyon süreci sırasında insan osteoblastlarının primer kültürlerinden salındığı (23) ve bunun da insan kemik iliğinde osteojenik aktiviteyi arttırabildiğini savunan (21) yayınlar vardır.

Gordeladze ve ark., leptinin insan osteoblastlarının proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozisini nasıl etkilediğini araştırdıkları çalışmalarında, iliak krest osteoblastlarını leptin, kalsitriol ya da paratiroid hormonu ile 35 gün boyunca inkübe etmişlerdir (46). Çalışmanın sonucunda leptin ile enkubasyon sonrası, iliak krest osteoblastlarının proliferasyonunda, kollajen sentezinde, invitro mineralizasyonda, kollajen-1 alfa, alkalin fosfataz ve osteokalsin gibi osteoblast farklılaşmasının belirteç genlerinin ekspresyonlarında artış gözlenmiştir. Leptin ayrıca osteoblastların osteositlere geçişini kolaylaştırır. Leptin ve leptin reseptörlerinin izoformlarının osteoblastik hücrelerde lokalizasyonunun ışığı altında, leptinin kemik oluşumunu teşvik ettiğini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (46).

### **2. 5. 7. Leptin ve Diyabet**

Leptinin vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. Tip 2 DM'da hiperinsülineminin vücut yağ kütesinden bağımsız olarak artmış leptin düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (95).

McNeely ve ark., leptinin Japon kökenli Amerikalılarda diyabet gelişimi için olası risk faktörü rolünü araştırmışlardır (96). Yaklaşık beş yıllık izlemde, diyabet gelişen erkek hastalarda bazal leptin düzeylerinin diyabet gelişmeyen erkeklerdeki düzeylere göre anlamlı



derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Diyabet gelişen kadınlarda benzer fark gözlenmemiş olup, Japon kökenli Amerikalılarda artmış bazal leptin düzeylerinin erkeklerde diyabet gelişimi riskinde artış ile birliktelik gösterdiği sonucunu ileri sürmüşlerdir (96).

Tipik olarak obez, nondiyabetik kişilerde leptin düzeyleri yüksektir. İlginç olarak, birçok çalışma Tip 2 diyabetik hastaların nondiyabetik kişilerle yaş ve vücut yağ yüzdesi için kontrol edildikten sonra karşılaştırıldıklarında anlamlı derecede daha düşük leptin düzeyleri olduğunu göstermiştir (97, 98, 99).

Taylor ve ark (100), obesite sonucu oluşan artmış leptin düzeylerinin insülin sinyalizasyonu ile etkileştiğini, bunun da insülin direncine katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Gerçekten, leptinin insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (101). Ek olarak, tip 2 DM hastalarında HbA1c yüzdesi ve leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (102).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu prospektif çalışma, Ekim 2004 ile Mayıs 2006 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylandı ( karar no: 6/2/2006 - 08) ve her hasta çalışma öncesi izin formunu imzaladı ve gönüllü olarak çalışmaya alındı.

#### 3. 1. Hastalar

Çalışmaya toplam 76 kadın hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı  $55.28 \pm 4.62$  idi. Endokrinoloji polikliniğinde muayene edilen her kadın hasta menapoz açısından sorgulandı. Anamnezinde menapozla girdiğini ifade eden hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onayları alındı.

##### 3. 1. 1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hastaların çalışmaya alınmasına karar verirken ve hastaları gruplandırırken sırası ile aşağıdaki işlemler yapıldı.

- Hastalar, ilk olarak menapoz tanılarının doğrulanması açısından incelendi. Bir yıl boyunca amenoreesi olan hastalar postmenopozal olarak kabul edildi ve çalışmaya alındı (103). Bir yıldan az süredir amenoreesi olan hastalar ise çalışmaya alınmadı.
- Postmenopozal dönemde kabul edilen hastalar kemik mineral dansitesi ile değerlendirildi, vertebra ve/veya femur T skoru -2'nin altında olanlar çalışmaya dahil edildi. Dünya sağlık örgütü kriterleri göz önüne alınarak, kemik mineral dansitesi ölçümünde vertebra ve/veya femur boynu T skoru - 2.5 standart deviasyon (SD) altında olan hastalar osteoporotik kabul edildi (104).
- Daha önceden Tip 2 DM tanısı almış insülin kullanan beş hasta, oral antidiyabetik ilaç kullanan yirmi dokuz hasta, oral antiyabetik ve insülin kullanan iki hasta, ilaç kullanmayan diyetle kan şekeri kontrol altında olan iki hasta ile yeni tanı diyabet bir hastaları diyabetik olarak kabul edildi.

##### 3. 1. 2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Altmış beş yaş üstü olanlar, halen osteoporoz için tedavi almakta olanlar, hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi alanlar, steroid tedavisi alanlar, kalsiyum ya da D vitamini

kullananlar, hormon replasman tedavisi alanlar, subklinik ya da klinik hipertiroidisi olanlar, serum kreatinin düzeyi  $>1.4$  mg/dl olanlar, kronik karaciğer hastalığı tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3. 1. 3. Hasta Grupları

Hastalar, DM ve osteoporoz tanılarına göre aşağıdaki gruplardan birine dahil edildi.

Grup 1 (n = 19); Tip 2 DM ve osteoporoz tanısı olanlar

Grup 2 (n= 20); Tip 2 DM tanısı olan ve osteoporoz tanısı olmayanlar

Grup 3 (n= 19); Tip 2 DM tanısı olmayan ve osteoporoz tanısı olanlar

Grup 4 (n= 18); Hem Tip 2 DM hem de osteoporoz tanısı olmayanlar

## 3. 2. Biyokimyasal Ölçümler

### 3. 2. 1. Kan Örneklerinde Yapılan Ölçümler

Hastalardan, en az sekiz saatlik gece boyu açlığı takiben periferik venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri 3500 devirde 4 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinde; açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A<sub>1c</sub>, kan üre azotu (BUN), kreatinin, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kalsiyum, fosfor, tiroid fonksiyon testleri (FT3, FT4, TSH) ve osteokalsin ölçüldü. Adiponektin, leptin ve insülin ölçümleri için, serum örnekleri adiponektin, leptin ve insülin biyokimyasal kitleri ile çalışılincaya kadar  $-80$  °C' de saklandı. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterol mg/gl= Total kolesterol- (HDL kolesterol + Trigliserid/5 ) şeklinde hesaplanarak bulundu.

AKŞ, BUN, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, ALP, ALT, AST, kalsiyum, fosfor düzeyleri bir biyokimya otoanalizatörü (Aeroset<sup>®</sup>, Abbot, Illinois, USA) kullanılarak ve fotometrik ölçüm yöntemi ile ölçüldü. Hemoglobin A<sub>1c</sub>, high performance liquid cromotography (HPLC) yöntemi ile (Agilent 1100<sup>®</sup> series, Germany) ölçüldü.

Tiroid fonksiyon testleri (FT3, FT4, TSH) chemiluminescent immunometric assay yöntemi ile (Architech I 2000<sup>®</sup> Abbot, Illinois, USA) çalışıldı.

Osteokalsin düzeyleri electro chemiluminescent yöntemi ile (Elecsys 1010<sup>®</sup>, Roche, Weinheim, Germany) ölçüldü.

- Adiponektin düzeylerinin ölçümü: Dondurulmuş plazma örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra serum adiponektin düzeyleri bir ticari kit (Human Adiponectin ELISA

KIT<sup>®</sup>, LINCO Research, Missouri, USA) ve EL<sub>x</sub> 808 IU Ultra Microplate cihazı (Bio-tek instruments inc) kullanılarak saptandı.

- Leptin düzeylerinin ölçümü: Dondurulmuş plazma örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra serum leptin düzeyleri bir ticari kit (Biosource LEPTİN EASIA KIT<sup>®</sup> Nivelles Belgium) ve EL<sub>x</sub> 808 IU Ultra Microplate cihazı (Bio-tek instruments inc) kullanılarak saptandı.
- İnsülin düzeylerinin ölçümü: Dondurulmuş plazma örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra serum insülin düzeyleri bir ticari kit (Biosource İNS- EASIA KIT<sup>®</sup> Nivelles Belgium) ve EL<sub>x</sub> 808 IU Ultra Microplate cihazı (Bio-tek instruments inc) kullanılarak saptandı.

### 3. 2. 2. İnsülin Direncinin Hesaplanması

İnsülin direnci pratikte çok kullanılan HOMA-IR metodu ile hesaplandı. HOMA-IR skoru, Mattheus tarafından tanımlanmış şu formül ile hesaplandı (61).  $HOMA-IR = (\text{açlık serum insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{serum glikozu (mmol/dl)}) / 22,5$ . Bu metod ile yüksek HOMA-IR skoru, düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. Bu yöntem, insülin duyarlılığını saptamada referans metod olan glukoz klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özelliktedir. Sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon gösterir.

HOMA testiyle bulunan değerler sağlıklı insanlarda 2.1-2.7 dir.

### 3. 2. 3. İdrar Örneklerinde Yapılan Ölçümler

Hastaların 24 saatlik idrarları toplatılarak kalsiyum ve deoksipridinolin düzeyleri ölçüldü. Kalsiyum biyokimya otoanalizörü (Aeroset<sup>®</sup>, Abbot, Illinois, USA) kullanılarak fotometrik yöntem ile ölçüldü.. Deoksipridinolin ise (İmmulite 2000<sup>®</sup>, DPC Los Angeles, USA ) chemiluminescent immunometric assay yöntemi ile ölçüldü.

### 3. 3. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü

KMD ölçümü DEXA yöntemi ile (Norland XR-46<sup>®</sup>, Norland Corp, Fort Atkinson, USA) lumbal vertebra ve proksimal femur bölgelerinden yapıldı. L2-L4 vertebra, femur boynu, femur trokanter ve Wards üçgeni kemik mineral dansiteleri gram/cm<sup>2</sup> olarak; lumbal vertebra ve femur boynu T ve Z skorları saptandı. Yağ kitlesi (fat mass), yağsız vücut kitlesi

(lean mass) ve total yağ yüzdesi aynı cihazda yapılan tüm vücut taraması ile belirlendi. Yağsız vücut kitlesi ve yağ kitleleri gram olarak elde edildi.

### **3. 4. İstatistiksel Analiz**

İstatistik analiz için bir bilgisayar programı (SPSS ver. 13, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edildi. Hastalara ait demografik verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Parametrelerin birbiri ile ilişkisinin test edilmesinde Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığının test edilmesinde Kruskal-Wallis testi, iki grup arasındaki farkın anlamlılığın test edilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Diyabetik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında ve osteoporozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 1. Genel hasta popülasyonunun demografik özellikleri

Çalışmaya toplam 76 kadın hasta alındı. Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların biyokimyasal ölçümleri Tablo 2 ve tüm hastalara ait leptin, adiponektin, insülin ile insülin direnci ölçümleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 1. Tüm hastalara (n = 76) ait demografik özellikler

Yaş (yıl)	55,28 ± 4,62
Menapoz süresi (yıl)	7,80 ± 5,77
Vücut ağırlığı (kg)	80,01±15,39
Boy (cm)	150,86±18,03
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	34,33±6,61
Bel çevresi (cm)	104,37 ± 18,06
Yağsız vücut kitlesi (g)	42718,67 ± 5954,41
Yağ kitlesi (g)	36911,37 ± 10841,64
Total yağ yüzdesi (%)	44,23 ±5,17

Tablo 2. Tüm hastalara (n = 76) ait biyokimyasal parametreler

AKŞ (mg/dl)	131,11 ± 56,36
HbA1c (%)	6,40±1,55
Trigliserid (mg/dl)	153,27±81,92
Kolesterol (mg/dl)	196,17±46,89
HDL-K (mg/dl)	55,97±15,84
LDL-K (mg/dl)	111,93±37,28
Serum Ca (mg/dl)	9,74±0,40
Serum P (mg/dl)	3,81±0,60
Alkalen fosfataz ( U/l)	110,47±58,77
İdrar Ca (mg/gün)	151,86±80,66
Deoksipridinolin (nmol/mg kreatinin)	7,15±5,49
Osteokalsin (ng/ml)	23,66±10,86

Tablo 3. Tüm hastalara (n = 76) ait leptin, adiponektin, insülin ve insülin direnci ölçümleri

Leptin (ng/ml)	10,08±6,87
Adiponektin (µg/ml)	7,24±4,21
İnsülin (µ/ml)	17,07±10,41
İnsülin direnci (%)	5,79±5,72

## 2. Grupların tek tek özellikleri

Dört gruba ayrılarak incelendiğinde hastaların demografik özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir. Grup 4’teki hastaların yaş ortalaması Grup 1’deki hastalardan anlamlı daha azdı. Aynı şekilde menapoz süresi grup 4’te grup 1 ve grup 3’e göre anlamlı daha düşük bulundu.

Tablo 4. Gruplara ait demografik özellikler

	Grup 1 DM+ , OP+ n=19	Grup 2 DM+, OP- n=20	Grup 3 DM-, OP+ n=19	Grup 4 DM-, OP- n=18
Yaş (yıl)	58,00 ± 4,35 *	55,26 ± 4,38	54,89 ± 4,86	52,83 ± 3,60
Menapoz süresi (yıl)	10,16 ± 6,71*	7,42 ± 5,92	8,68 ± 5,09 *	4,76 ± 3,99
Vücut ağırlığı (kg)	84,21 ± 14,30	78,05 ± 15,48	78,15 ± 17,01	79,72 ± 15,04
Bel çevresi (cm)	106,36 ± 27,74	102,95 ± 13,39	103,36 ± 14,65	104,94 ± 13,44
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	36,17±6,41	33,35±6,06	33,76±7,60	34,09±6,48

\*grup 4 ile karşılaştırıldığında p < 0,05

Gruplara ait biyokimyasal ölçüm sonuçları Tablo 5’te gösterilmiştir. Diyabetik gruptaki (grup 1 ve 2) AKŞ ve HbA1c düzeyleri diyabetik olmayan (grup 3 ve 4) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. Grup 1 hastalarının trigliserid düzeyleri diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında yüksek bulundu. Gruplar arasında serum kolesterol, HDL-K, LDL-K, kalsiyum, fosfor, ALP, idrar kalsiyum ve deokspiridinolin düzeyleri arasında anlamlı fak saptanmadı. Diyabetik hastaların (grup 1 ve 2) osteokalsin düzeyleri diyabetik olmayan hastaların (grup 3 ve 4) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı.



Tablo 5. Gruplara ait biyokimyasal parametreler

	Grup 1 DM+, OP+ n=19	Grup 2 DM+, OP- n=20	Grup 3 DM-, Op+ n=19	Grup 4 DM-,OP- n=18
AKŞ (mg/dl)	154,52 ± 59,78 *	171,40 ± 67,49 *	96,63 ± 8,10	98,05 ± 7,80
HbA1c (%)	7,17 ± 1,76 *	7,46 ± 1,40 *	5,24 ± 0,38	5,46 ± 0,64
Trigliserid (mg/dl)	201,94 ± 74,89 **	127,80 ± 66,92	143,00 ± 98,27	141,05 ± 68,93
Kolesterol (mg/dl)	199,36 ± 62,63	184,60 ± 39,27	202,00 ± 46,90	199,50 ± 35,73
HDL-K ( mg/dl)	55,21 ± 14,64	53,70 ± 13,74	55,16 ± 15,91	60,11 ± 19,39
LDL-K (mg/dl)	115,23 ± 43,11	103,55 ± 30,86	119,89 ± 47,00	109,72 ± 25,42
Serum Ca (mg/dl)	9,69±0,29	9,68±0,52	9,74±0,38	9,87±0,37
Serum P (mg/dl)	3,97±0,68	3,82±0,45	3,65±0,76	3,80±0,49
Alkalen fosfataz (U/l)	117,68 ± 66,79	107,85 ± 64,29	110,10 ± 58,33	106,16 ± 46,95
İdrar Ca (mg/gün)	143,39±74,18	141,84±79,44	159,23±78,38	164,17±94,34
Deoksipridinolin (nmol/mg.kr.)	8,57±10,38	6,04±1,91	7,11±2,26	6,91±2,43
Osteokalsin (ng/ml)	20,2±14,61*	18,50±6,52*	29,66±8,47	26,36±8,97

\*grup 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında  $p < 0,05$

\*\*diğer tüm gruplar ile karşılaştırıldığında  $p < 0,05$

Her bir gruptaki hastaların ortalama insülin, leptin, adiponektin düzeyleri ile insülin düzeyleri ölçümleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Diyabetik hasta grubundaki (grup 1 ve 3) insülin direnci ölçümleri diyabetik olmayan (grup 3 ve 4) hasta grubundan anlamlı daha yüksek bulundu. Gruplar arasında insülin, leptin ve adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6. Gruplara ait insülin, insülin direnci, adiponektin ve leptin değerleri

	Grup 1 DM+, OP+ n=19	Grup 2 DM+, OP- n=20	Grup 3 DM-, OP+ n=19	Grup 4 DM-, OP- n=18
İnsülin ( $\mu\text{Ü/ml}$ )	18,94 $\pm$ 11,52	17,54 $\pm$ 12,70	17,48 $\pm$ 10,51	14,24 $\pm$ 5,35
İnsülin direnci (%)	6,97 $\pm$ 4,09*	8,34 $\pm$ 9,44 *	4,15 $\pm$ 2,47	3,49 $\pm$ 1,47
Leptin (ng/ml)	10,09 $\pm$ 6,77	9,12 $\pm$ 6,31	10,82 $\pm$ 7,55	10,34 $\pm$ 7,27
Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	7,31 $\pm$ 6,45	6,44 $\pm$ 3,16	7,68 $\pm$ 3,30	7,58 $\pm$ 3,23

\* grup 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında  $p < 0,05$

Osteoporozu olan gruptaki hastaların (grup 1 ve 3) KMD değerleri osteoporozu olmayan gruptakilerden (grup 2 ve 4) anlamlı düşük idi. Yağ kitlesi ve total yağ yüzdesi değerleri gruplar arasında farklı bulunmadı. Grup 1'deki yağsız vücut kitlesi grup 3'ten anlamlı daha yüksek bulundu. (Tablo 7)

Osteoporozu olan ve olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldığında demografik özellikler, leptin, adiponektin, insülin ve insülin direnci seviyeleri ile DEXA ile ölçülen sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir. Menopoz süresi, femur ve L2-L4 vertebra KMD değerleri arasında anlamlı fark saptanırken diğer değerler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Diyabeti olan ve olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldığında demografik özellikler, leptin, adiponektin, insülin ve insülin direnci seviyeleri ile DEXA ile ölçülen sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir. Yaş ve insülin direnci arasında anlamlı fark saptanırken diğer parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 7. Gruplara ait KMD değerleri ile vücut yağ parametreleri

	Grup 1 DM+, OP+ n=19	Grup 2 DM+, OP- n=20	Grup 3 DM-, OP+ n=19	Grup 4 DM-, OP- n=18
Femur boynu (gr/cm <sup>2</sup> )	0,68±0,12 *	0,91±0,97 **	0,71±0,85 ***	0,89±0,78
Trochanter (gr/cm <sup>2</sup> )	0,61±0,93 *	0,74±0,93 **	0,59±0,56 ***	0,76±0,10
Wards üçgeni (gr/cm <sup>2</sup> )	0,47±0,12*	0,70±0,11**	0,46±0,77 ***	0,69±0,80
L2-L4 vertebra (gr/cm <sup>2</sup> )	0,82±0,76*	1,13±0,16 **	0,81±0,11 ***	1,10±0,77
Yağ kitlesi (g)	39118,10± 11783,01	34473,15± 9368,52	37617,63± 12289,90	36545,66± 10020,01
Yağsız vücut kitlesi (g)	44798,94± 4534,74 ****	42631,95± 7065,99	40350,63± 5722,96	43118,77± 5734,30
Total yağ yüzdesi (%)	44,63 ± 6,58	42,90 ± 4,05	45,63 ± 5,15	43,83 ± 4,59

\* grup 2 ve 4 ile karşılaştırıldığında p< 0,05

\*\* grup 3 ile karşılaştırıldığında p < 0,05

\*\*\* grup 4 ile karşılaştırıldığında p<0,05

\*\*\*\* grup 3 ile karşılaştırıldığında p<0,05

Tablo 8. Osteoporozu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri, adiponektin, leptin, insülin, insülin direnci değerleri ile KMD değerleri ve vücut yağ parametreleri

	OP(-) (n = 38)	OP(+) (n = 38)	P
Yaş (yıl)	54,08±4,15	56,44±4,81	NS
Menopoz süresi (yıl)	6,16±5,21	9,40±5,90	P<0,05
Vücut ağırlığı (kg)	78,84±15,09	81,18±15,80	NS
Boy (cm)	152,94±4,74	148,77±25,06	NS
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	33,70±6,19	34,97±7,04	NS
Bel çevresi (cm)	103,86±13,26	104,86±21,93	NS
Yağsız vücut kitlesi (gr)	42862,55±6388,08	42574,78±5569,39	NS
Yağ kitlesi (gr)	35454,86±9607,31	38367,86±11899,63	NS
Total yağ yüzdesi (%)	43,34±4,28	45,13±5,85	NS
Leptin (ng/ml)	9,70±6,72	10,46±7,08	NS
Adiponektin (µg/ml)	6,98±3,20	7,49±5,06	NS
İnsülin (µÜ/ml)	15,98±9,94	18,19±10,89	NS
İnsülin direnci (%)	6,04±7,27	5,52±3,60	NS
Femur boynu (gr/cm <sup>2</sup> )	0,90±0,08	0,70±0,10	P<0,01
Trochanter (gr/cm <sup>2</sup> )	0,75±0,09	0,60±0,07	P<0,01
Wards üçgeni (gr/cm <sup>2</sup> )	0,69±0,10	0,47±0,10	P<0,01
L2-L4 vertebra (gr/cm <sup>2</sup> )	1,11±0,13	0,82±0,09	P<0,01

Tablo 9. Diyabeti olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri, adiponektin, leptin, insülin, insülin direnci değerleri ile KMD değerleri ve vücut yağ parametreleri

	DM (-) (n=37)	DM (+) (n=39)	P
Yaş (yıl)	53,89±4,36	56,63±4,52	P<0,05
Menopoz süresi (yıl)	6,83±4,95	8,75±6,38	NS
Vücut ağırlığı (kg)	78,91±15,88	81,05±15,04	NS
Boy (cm)	152,59±5,53	149,21±24,64	NS
BKI (kg/cm <sup>2</sup> )	33,92±6,98	34,72±6,31	NS
Bel çevresi (cm)	104,11±13,91	104,61±21,38	NS
Yağsız vücut kitlesi (kg)	41697,29±5819,91	43687,66±5992,41	NS
Yağ kitlesi (kg)	37096,13±11100,78	36736,07±10732,32	NS
Leptin (ng/ml)	10,59±7,31	9,59±6,47	NS
Adiponektin (µg/ml)	7,63±3,22	6,87±4,99	NS
İnsülin (µÜ/ml)	15,90±8,45	18,20±12,02	NS
İnsülin direnci (%)	3,83±2,04	7,69±7,35	P<0,05
Femur boynu (gr/cm <sup>2</sup> )	0,80±0,12	0,80±0,16	NS
Trochanter (gr/cm <sup>2</sup> )	0,67±0,11	0,68±0,11	NS
Wards üçgeni (gr/cm <sup>2</sup> )	0,57±0,14	0,59±0,16	NS
L2-L4 vertebra (gr/cm <sup>2</sup> )	0,95±0,17	0,98±0,02	NS

### 3. Tüm hastalara ait verilerin birbirleri ile olan korelasyonları

Leptin düzeyi ile; vücut ağırlığı ( $r = 0,703$ ,  $p < 0,01$ ), BKI ( $r = 0,703$ ,  $p < 0,01$ ), bel çevresi ( $r = 0,490$ ,  $p < 0,01$ ), yağsız vücut kitlesi ( $r = 0,571$ ,  $p < 0,01$ ), yağ kitlesi ( $r = 0,702$ ,  $p < 0,01$ ) ve total yağ yüzdesi ( $r = 0,565$ ,  $p < 0,01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon, wards üçgeni ( $r = -0,249$ ,  $p < 0,05$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Leptin ile femur trochanter, femur boyun ve vertebra KMD'leri ve insülin direnci arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

Adiponektin düzeyi ile; insülin ( $r = -0,226$ ,  $p < 0,05$ ) ve yağsız vücut kitlesi arasında ( $r = -0,227$ ,  $p < 0,05$ ) anlamlı negatif korelasyon bulundu. Adiponektin ile vertebra ve femur KMD'leri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.

İnsülin ile; insülin direnci arasında ( $r = 0,804$ ,  $p < 0,01$ ) anlamlı pozitif, adiponektin ( $r = -0,226$ ,  $p < 0,05$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.

İnsülin direnci ile femur ve vertebra KMD arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı .

Femur boyun KMD değeri ile; yaş ( $r = -0,265$ ,  $p < 0,05$ ), menopoiz süresi ( $r = -0,310$ ,  $p < 0,01$ ), deoksiipridinolin ( $r = -0,305$ ,  $p < 0,01$ ), arasında anlamlı negatif korelasyon, femur trochanter ( $r = 0,795$ ,  $p < 0,01$ ), wards üçgeni ( $r = 0,882$ ,  $p < 0,01$ ), L2-L4 vertebra KMD değerleri ( $r = 0,593$ ,  $p < 0,01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu

Femur trochanter KMD değeri ile; menopoiz süresi ( $r = -0,305$ ,  $p < 0,01$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon, femur boyun ( $r = 0,795$ ,  $p < 0,01$ ), femur wards üçgeni ( $r = 0,805$ ,  $p < 0,01$ ), L2-L4 vertebra KMD değerleri ( $r = 0,585$ ,  $p < 0,01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Femur Wards üçgeni KMD değeri ile; leptin ( $r = -0,249$ ,  $p < 0,05$ ), yaş ( $r = -0,242$ ,  $p < 0,05$ ), menopoiz süresi ( $r = -0,316$ ,  $p < 0,01$ ), deoksiipridinolin ( $r = 0,230$ ,  $p < 0,01$ ), BKI ( $r = -0,295$ ,  $p < 0,01$ ), bel çevresi ( $r = -0,226$ ,  $p < 0,05$ ), yağsız kitle ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,01$ ), total yağ yüzdesi ( $r = -0,247$ ,  $p < 0,05$ ) arasında anlamlı negatif korelasyon, femur boyun ( $r = 0,882$

$p<0,01$ ), femur trochanter ( $r =0,805$ ,  $p<0,01$ ), L2-L4 vertebra KMD değerleri ( $r=0,591$ ,  $p<0,01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

L2-L4 vertebra KMD değeri ile; BKI ( $r =0,237$ ,  $p<0,05$ ), yağsız vücut kitlesi ( $r =0,317$ ,  $p<0,01$ ), femur boyun ( $r =0,593$ ,  $p<0,01$ ), femur trochanter ( $r=0,585$ ,  $p<0,01$ ), wards üçgeni KMD değerleri ( $r =0,591$ ,  $p<0,01$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 10. İnsülin, insülin direnci, leptin ve adiponektin düzeyleri ile femur ve vertebra KMD değerleri arasındaki korelasyonlar

	İnsülin ( $\mu\text{Ü/ml}$ )	İnsülin direnci (%)	Leptin (ng/ml)	Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	Femur boyunu ( $\text{gr/cm}^2$ )	Trochanter ( $\text{gr/cm}^2$ )	Wards Üçgeni ( $\text{gr/cm}^2$ )
İnsülin direnci (%)	p<0,01 r=0,805						
Leptin (ng/ml)	p>0,05 r=0,132	p>0,05 r=-0,027					
Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	p<0,05 r=-0,226	p<0,05 r=-0,220	p>0,05 r=-0,160				
Femur boyun ( $\text{gr/cm}^2$ )	p>0,05 r=-0,072	p>0,05 r=-0,030	p>0,05 r=-0,179	p>0,05 r=0,065			
Trochanter ( $\text{gr/cm}^2$ )	p>0,05 r=-0,093	P>0,05 r=-0,98	p>0,05 r=-0,065	p>0,05 r=0,116	p<0,01 r=0,795		
Wards üçgeni ( $\text{gr/cm}^2$ )	p>0,05 r=-0,171	p>0,05 r=-0,102	p<0,05 r=-0,249	p>0,05 r=0,065	p<0,01 r=0,882	p<0,01 r=0,805	
L2-L4 ( $\text{gr/cm}^2$ )	p>0,05 r=-0,047	p>0,05 r=0,040	p>0,05 r=0,184	p>0,05 r=0,010	p<0,01 r=0,593	p<0,01 r=0,585	p<0,01 r=0,591



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Biz bu çalışma ile postmenopozal osteoporozu olan ve olmayan kadınlarda leptin, adiponektin ve insülin direnci ile KMD arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi; Tip 2 diyabeti olup osteoporozu olan ve olmayan kadınlarda aynı parametrelerde ne tür farklılıklar olduğunu belirlemeyi amaçladık. Çalışmanın sonucunda osteoporozu olan ve olmayan bireylerde leptin, adiponektin ve insülin direnci ile KMD arasında herhangi bir birliktelik saptayamadık.

Leptin ile kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Leptin ile KMD arasında pozitif bir birliktelik saptanan çalışmalar ( 90, 45, 105), anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar (91, 106, 107, 108) ve negatif birliktelik bulunan çalışmalar (9, 92) vardır.

### A) Leptin ile KMD arasında pozitif ilişkiyi gösteren çalışmalar

Blain ve ark., 107 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında serum leptin düzeyi ile KMD arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (90). Tüm vücut, femur boynu ve lumbar vertebra KMD ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır. Sonuçta, leptinin postmenopozal kadınlarda KMD'nin önemli bir öngörücüsü olduğunu öne sürmüşlerdir.

Yamauchi ve ark vertebral kompresyon kırıkları olan 139 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında plazma leptin konsantrasyonları ile KMD arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (108). Plazma leptin konsantrasyonları ile lumbar vertebra, femur boynu, 1/3 radius ve total vücut mutlak KMD arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır.

Goulding ve ark, postmenopozal 54 kadını içeren çalışmalarında kemik kitlesi ve yoğunluğu ile plazma leptin değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Yaş için düzeltilmiş KMD değerleri vücut ağırlığı, total yağ kütlesi ve plazma leptin konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (45).

Bu çalışmalar leptin ile kemik metabolizması arasındaki pozitif ilişkiyi göstermektedir. Bu durum leptinin kemik metabolizması üzerine etkilerinden biri olan osteoblast farklılaşması, büyüme ve mineralizasyonu direkt uyarıcı etkisi ile açılabilir (11 ). Thomas ve ark, (21 ) leptinin osteoblastik diferansiyasyon üzerine olan etkilerini in vitro çalışmışlardır. Bu çalışmada, hem osteoblastik hem de adipositik seriyeye farklılaşma potansiyeli olan ve ortamsal olarak ölümsüzleştirilmiş insan kemik iliği stromal hücre dizisi

(hMS2-12) üzerine rekombinant leptinin in vitro olarak etkilerini araştırmışlar. Öncelikle hMS2-12 hücrelerinin leptinin etkileri için hedef olduğunu gösterdiler. Leptinin hMS2-12 hücrelerinin alkalen fosfataz aktivitesini anlamlı derecede arttırdığını, uzun dönem kültürlerde matriks mineralizasyonunu anlamlı olarak arttırdığını ve geç adiposit maturasyonunu azattığını bulmuşlardır. Leptinin hMS2-12 hücrelerinin proliferasyonunu anlamlı derecede arttırmadığı ancak osteoblast diferansiasyonunu doz bağımlı olarak arttırdığını saptamışlardır. Üstelik, osteoblast fenotipinin göstergesi olan matriks mineralizasyonunu arttırdığı, en önemlisi de adiposit fenotipinin göstergesi olan sitoplazmik lipid zerresi birikimini azalttığını göstermişlerdir. Bu da leptinin adiposit farklılaşmasını azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak leptin osteoblastik farklılaşmayı arttırdığı ve adiposit farklılaşmasını azalttığı gösterilmiştir.

Kemik iliğinde adipositlerden lokal olarak salgılanan leptinin kemik formasyonunu arttırdığını gösteren çalışmalar da (109 ) vardır. Bu da leptinin lokal olarak üretiminin kemik metabolizmasında bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (107).

Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalarda konjenital leptin defekti olan erişkin hastalar artmış yağ kitlelerine rağmen düşük KMD'ne sahip oldukları gösterilmiştir (110). Konjenital leptin defekti olan bir ocuk rekombinant leptin enjeksiyonuna iyi yanıt vermiş, KMD'de bir artış ve beraberinde yağ kitlesinde bir düşüş olduğunu saptanmışdır (111). Bu bulgular endojen leptin düzeyleri ile KMD arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu alışmalar sonucunda dolaşımdaki leptinin kemik üzerindeki etki mekanizması belki de yağ kitlesinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (105).

### **B) Leptin ile KMD arasında ilişki saptamayan çalışmalar**

şahin ve ark, 100 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında serum leptin düzeyleri ile lomber vertebra, femur boynu ve total KMD arasında korelasyon saptamamışlardır (107).

Yılmaz ve ark, postmenopozal osteoporozu olan 36, osteoporozu olmayan 30 ve osteopenisi olan 24 kadını içeren çalışmaların da plazma leptin düzeyleri ile KMD arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda plazma leptin düzeylerinin postmenopozal kadınlardaki kemik kütlesi üzerine anlamlı direkt etkisinin olmadığı bildirilmiştir (106).

Rauch ve ark, (91) ile Shaarawy ve ark, (108) premenopozal ve postmenopozal kadınları içeren çalışmalarında serum leptin düzeyleri ile KMD arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır.

Biz yaptığımız bu çalışmada serum leptin düzeyleri ile femur ve L2-L4 vertebra KMD değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık.

Goulding ve ark, postmenopozal kadınlarda serum leptin düzeyi ile kemik rezorpsiyon biyomarkırı olan deoksipridinolin ve hidroksipridinolin ve kemik yapım biyomarkırı olan osteokalsin arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır (45). Yamauchi ve ark, postmenopozal kadınları içeren çalışmalarında plazma leptin düzeyleri ile üriner deoksipridinolin ve osteokalsin arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır (105).

Biz yaptığımız bu çalışmada serum leptin düzeyleri ile osteokalsin, deoksipridinolin gibi kemik yapım ve yıkım biyomarkırları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Sonuç olarak plazma leptin düzeylerinin ne osteoklastik ne de osteoblastik aktivitenin biyokimyasal belirteçleri arasında bir birliktelik olmaması, leptinin kemik metabolizmasında önemli bir direkt rolü olmadığını düşündürmektedir (45).

### **C) Leptin ile KMD arasında negatif ilişkiyi gösteren çalışmalar**

Blum ve ark, 153 premenopozal kadını içeren çalışmalarında serum leptin konsantrasyonu ile KMD arasındaki birlikteliği araştırmışlardır (92). Total kalça, lomber omurga ve total vücut KMD ölçülmüş. Leptinin KMD ile ters orantılı olduğunu saptamışlardır (92).

Kontogianni ve ark, 25 premenopozal ve 55 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında perimenopozal kadınlarda leptin ile L2-L4 vertebra KMD arasında negatif korelasyon saptamışlardır (9). Biz çalışmamızda femur wards üçgeni ile leptin arasında negatif bir korelasyon bulurken L2-L4 vertebra KMD ile böyle bir ilişkiyi ortaya koyamadık. Femur wards üçgeni vertebrada olduğu gibi trabeküler kemikten zengindir. Vertebra kemiklerindeki dejeneratif değişiklik vertebra KMD'nin hatalı yüksek çıkartabilir. Biz bu çalışmada leptin ile KMD arasındaki negatif ilişkiyi bu nedenle vertebrada bulamamış olabiliriz.

Deney hayvanları üzerinde yapılan bazı çalışmalar leptinin yeni kemik oluşumu üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir (26) ve bu etki endokrin yada parakrin aracılığı ile değil leptinin santral sinir sistemi üzerindeki etkisi aracılığı ile düzenlenmektedir (26). Ducey ve ark, leptin defekti olan ob/ob farelerde yada leptin reseptör defekti olan db/db farelerde vertebral trabeküler kemik volümünün kemik formasyonundaki artmaya bağlı olarak artmış olduğunu göstermişlerdir. Leptinden yoksun ob/ob farelerine leptinin serebral ventriküllere infüzyonu vertebral trabeküler kemik kitlesinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (26). Takeda ve ark, bu bulgu üzerine leptinin intraserebroventriküler etkilerine sempatik sinir sisteminin aracılık ettiğini izah etmişlerdir. Osteoblastlar  $\beta$  adrenerjik reseptör eksprese ederler ve  $\beta$  adrenerjik agonist uygulanması kemik formasyonunu inhibe ederek trabeküler kemik kitlesinde azalmaya neden olur (112). Yeni veriler artmış sempatik

aktivitenin kemik rezorpsiyonu arttırdığını göstermiştir (113). Tam tersine leptinin ob/ob faresine subkutan olarak infüzyonu kemik mineral içeriğinde artış ve kemik iliği adipoz doku miktarında azalmaya yol açmıştır (94). Ob/ob faresinin iskelet fenotipi ile ilgili birbiri ile çelişen yayınlar vardır. Bir grup leptin defektinin daha fazla kemik kitlesini kolaylaştırdığını bulurken (26), bir diğer grup leptin defektinin değişken etkilere sahip olduğunu bildirmiştir (94). Bu yüzden adipositler ile osteoblastlar arasındaki dengenin düzenlenmesinde leptinin rolü ve etki mekanizması halen tartışmalıdır.

Goulding ve ark, yaptıkları çalışmalarında leptin düzeyleri ile vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, BKI ve yağ kitlesi pozitif korelasyon saptamış ancak yağsız vücut kitlesi ile yüksek korelasyon saptamamışlardır (45).

Kontogianni ve ark, çalışmalarında leptin düzeyleri ile BKI, yağ yüzdesi, serbest yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (9). Bizim yapmış olduğumuz çalışma sonucunda leptin ile vücut ağırlığı, BKI, yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi ve total yağ yüzdesi arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Adipositler yüksek oranda ve spesifik olarak adiponektin eksprese ederler ve adiponektin reseptörlerinin kemik oluşturan hücrelerde saptandığı bildirilmiştir (27).

Jurimae ve ark, 21 premenopozal ve 17 erken postmenopozal kadını içeren çalışmalarında plazma adiponektin düzeyi ile kemik mineral içeriği, total KMD ve L2-L4 vertebra KMD arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Adiponektin düzeyleri ile total KMD ve lumbar vertebra KMD arasında anlamlı negatif birliktelik saptamışlardır (114).

Lenchik ve ark, 42 erkek ve 38 kadın (kadınların %86'sı postmenopozal) hastayı içeren çalışmalarında serum adiponektin düzeyleri ile kemik kitlesi arasındaki olası ilişki araştırmışlardır (115). Tüm hastalarda adiponektin düzeyleri ile KMD arasında tüm iskelet alanlarında ters orantı saptamışlardır. Adiponektin osteoklastogenezis regülasyonunda önemli rolü olan TNF-alfa ailesi üyeleri ile RANKL ve osteoprotegerin ile belirgin yapısal benzerlik taşır. Adiponektinin osteoklastogenez için kritik olan bir transkripsiyon faktörü NFkB'yi etkilediği gösterilmiştir (116, 117). Bunun da adiponektinin kemiği etkileme mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir. Rekombinant adiponektin verilmesi kemik iliğinden köken alan preadipositlerde adipogenezi önler bu da kemik iliği ortamına etki ettiğini gösterir (118).

Bunun yanında Berner ve ark, yapmış oldukları invitro bir çalışmada adiponektin ve reseptörlerinin değişik donörlerden alınan femur ve tibia primer insan osteoblastlarından eksprese edildiğini bulmuşlar ve primer insan osteoblastlarından adiponektin transkripsiyonunu, translasyonunu ve sekresyonunu da göstermişlerdir. Bu çalışmada yağ

asitlerinin adiponektin mRNA ekspresyonu üzerindeki düzenleyici etkisini de göstermiştir. Yağ asitlerinin hücrelere enerji sunumu yolu ile osteoblastlarda adiponektin ekspresyonunu arttırdığı göstermişlerdir (11).

Luo ve ark, yapmış olduğu bir çalışmada insan trabeküler kemiğinden elde edilen primer insan osteoblastlarından osteoblast hücre kültürü elde edilip ve immunoblot analiz metodu ile osteoblastlarda adiponektin reseptör varlığı, adiponektin reseptör mRNA ekspresyonu, adiponektin osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasına olan etkisi araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda AdipoR1-R2 mRNA'sının insan osteoblastlarında eksprese edildiğini bulmuşlardır. İmmunoblot analizi ile sadece AdipoR1 proteinin osteoblastlarda saptanabileceği ortaya çıkarmışlardır. Bu da osteoblastların primer olarak AdipoR1 eksprese ettiğini düşündürmüştür. Bu deneyde adiponektinin, osteoblast proliferasyonunu doz bağımlı şekilde kolaylaştırdığı ve osteoblast farklılaşmasını ve maturasyonunu arttırdığını saptamışlar. Adiponektinin hem osteoblast tarafından mineralizasyonu indüklediği hem de matrikste artmış mineralizasyona katkıda bulunduğunu savunmuşlardır (27).

Chanprasertyothin ve ark, 200 premenopozal kadını içeren çalışmalarında femur boyun ve L2-L4 vertebra KMD ile adiponektin arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Serum adiponektin düzeyleri ile KMD arasında bir ilişki saptamamışlardır (119).

Kontogianni ve ark, 25 premenopozal ve 55 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında adiponektin düzeyleri ile L2-L4 vertebra KMD ile total vücut kemik mineral içeriği arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (9).

Biz yaptığımız bu çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile femur ve L2-L4 vertebra KMD arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık

Düşük adiponektin konsantrasyonları insülin resistansı, hiperinsülinemi, açlık insülin konsantrasyonları, obezite ve Tip 2 diyabet ile ilişkilidir (63). Biz bu çalışmada serum adiponektin düzeyleri ile açlık serum insülin ve insülin direnci arasında negatif bir korelasyon saptadık.

İnsülinin iskelette differansiye olmuş osteoblast fonksiyonunu stimüle ederek kemik matriksinin sentezini hızlandırdığı ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar insülinin normal kemik mineralizasyonu için zorunlu olduğunu savunurlar. Obesitenin KMD'ni arttırıcı etkisinin çoğu zaman obezite ile birlikte seyreden hiperinsülinemiye bağlı olabileceğine dair bir görüş ortaya atılmıştır (43). Öner ve ark, 30 obez olmayan ve 30 obez postmenopozal kadını içeren çalışmalarında obez postmenopozal kadınlardaki KMD'nin nonobez kadınlara oranla daha yüksek çıkmış olması bu olguların ağırlık binme stresi ve seks hormonlarının

etkisinden çok insülin ile ilişkili olabileceğine bağlamışlardır (120). Connor ve ark (43) ile Albala ve ark, (44) insülinin, hem insülin benzeri büyüme faktörünün ( IGF-1) karaciğerdeki yapımını arttırması hem de IGF-1'e yapısal olarak benzerlik göstermesi nedeni ile IGF-1 reseptörlerine bağlanmasının dolaylı yoldan osteoblastların fonksiyonunu uyardığı, kemik kollajen sentezini ve preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu arttırarak KMD üzerinde olumlu bir rol oynadığına bağlamaktadırlar.

Şahin G ve ark, 100 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında serum insülin düzeyleri ile ölçülen tüm iskelet KMD arasında bir birliktelik saptamamışlardır (107).

Biz bu çalışmada serum insülin düzeyleri ile femur ve L2-L4 vertebra KMD arasında bir birliktelik saptayamadık.

Diyabet varlığı ile KMD arasındaki ilişki bir çok çalışmada araştırılmıştır. Osteopeni ile Tip1 diyabet arasındaki ilişki iyi belirtilmiş (49) olmasına rağmen Tip 2 diyabetin kemik metabolizması üzerindeki etkileri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Tip 2 diyabetli kişilerde normal kişilerle karşılaştırıldığında kemik kitlesinin daha yüksek (50), benzer (51) ya da daha düşük (52) olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Van Daele ve ark, 2481 erkek 3450 kadını içeren 5931 hastayı çalışmaya aldılar. Bu hastalardan 243 erkek ve 335 kadın hasta Tip 2 diyabetik idi. Araştırmacılar bu çalışmada Tip 2 diyabet ile KMD arasındaki ilişkiyi araştırdılar ve hem kadın hem de erkek Tip 2 diyabetik hastalarda KMD'ni normal glukoz toleransı olanlara oranla daha yüksek buldular (50).

Isaia ve ark (121), postmenopozal 49 diyabetik ve 28 diyabetik olmayan kadının lumbar vertebra KMD, 65 diyabetik ve 42 diyabetik olmayan kadının femoral (boyun, intertrokhanter, wads) ve total KMD'ni ölçtüler. L2-L4 vertebra KMD için diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadılar. Femoral düzeyde ise wads üçgeni dışında diğer bölgelerde Tip 2 diyabetik hastaların daha yüksek KMD'ne sahip oldukları buldular. Yüksek KMD'nin osteoblastik aktiviteyi arttıran hiperinsülineminin anabolik etkisine bağlı olabileceği ileri sürdüler. Diyabetik grupta lumbar vertebra ile femur KMD değerlerinin farklı olmasının nedeni kortikal kemiğin daha fazla korunmuş olmasıyla açıklanabilir (121). Diyabetik hastalarda KMD'nin yüksek saptanmasının diğer bir nedeni de insülinin seks hormon bağlayıcı globulin üzerine olan negatif etkisindedir. Düşük seks hormon bağlayıcı globulin düzeyi yüksek serum östrodiol düzeyleri ile birliktedir (122).

Sosa ve ark, 47 Tip 2 diyabetik kadın ve 252 diyabetik olmayan kadın hastayı içeren çalışmalarında kemik kitlesini diyabetik hastalarda farklı olmadığını saptamışlardır (51).

Biz bu çalışmamızda diyabetik hastalar ile diyabeti olmayan hastalar arasında femur ve L2-L4 vertebra KMD arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Aynı zamanda diyabetik

hastalar ile diyabeti olmayan hastalar karşılaştırıldığında adiponektin, leptin ve insülin direnci ile femur ve L2-L4 vertebra KMD arasında anlamlı bir korelasyon da bulamadık

Isaia ve ark (121), yapmış olduğu çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında serum kalsiyum ve fosfor, üriner fosfor, ALP ve kemik spesifik ALP, PTH, 25OH-D, osteokalsin ve prokollagen düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Cakatay ve ark 35 Tip 2 diyabet ve 35 diyabeti olmayan hastayı kapsayan çalışmalarında osteokalsin, total ALP ve üriner deoksiipridinolin düzeylerini karşılamışlardır. Osteokalsin düzeylerini diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptamışlar. Diğer parametreler arasında bir fark bulunamamıştır (123).

Bizim yapmış olduğumuz çalışma sonucunda diyabetik olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında serum kalsiyum, fosfor, idrar kalsiyum, ALP ve idrar deoksiipridinolin arasında anlamlı bir fark saptamazken diyabetik hastalarda osteokalsin düzeyini daha düşük olarak bulduk

Adiponektin düzeyleri obesite, hiperinsülinemi ve Tip 2 diyabetiklerde düşüktür. Bizim çalışmamızda Tip 2 diyabetik hastalarda adiponektin düzeyi diyabeti olmayanlara göre düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Adiponektin düzeyleri yaşla birlikte artmaktadır. Bizim çalışmamızdaki Tip 2 diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre yaş ortalamasının daha fazla olması ve hasta sayısının daha az olmasından dolayı adiponektin düzeyinde anlamlı fark bulamamış olabiliriz.

Obezlerde serum leptin düzeyleri yüksektir. Ancak obesiteye eşlik eden diyabetin leptin ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (124). Mantzoros ve ark (125), Tip 2 diyabetik hastalardaki serum leptin düzeylerinin diyabetik olmayan kişilerden farklı olmadığını ve BKI ile korele olduğunu saptamışlardır. Gültürk ve ark (124), çalışmaları sonucunda da benzer BKI sahip diyabetik kadınlarda kontrol grubu kadınlara göre daha yüksek serum leptin değerleri olmasına rağmen anlamlı fark saptayamamışlardır. Benzer BKI sahip diyabetik erkeklerde de kontrol grubuna göre daha yüksek serum leptin değerleri bulunmasına rağmen anlamlı fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızın sonucunda da serum leptin düzeyleri ile Tip 2 diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak;

1. Kemik iliğinde adipositler ve osteoblastlar arasında ortak bir kök hücre olması ve osteoblastlarda çeşitli adipositokinlerin sentez edildiğine dair bilgilere rağmen leptin, adiponektin ve KMD arasındaki ilişki tartışmalıdır. Biz postmenopozal kadınlarda osteoporozu olan ve olmayan hasta gruplarının arasında leptin ve adiponektin arasında

farklılık bulamadık. Hasta sayısının az olması anlamlı birlikteliği engellemiş olabilir. Ancak literatürlerde de farklı sonuçlar elde edilmiştir.

2. Femur wards üçgeni KMD değerleri ile leptin arasında negatif ilişki bulduk. Total vücut KMD değerleri ile leptin arasında negatif ilişki bulan birtakım literatürlerle uyumludur. Hastalarımızda vertebra KMD değerleri ile leptin arasında ilişkiyi bulamadık. Hastalarımızda obesite ile ilişkili vertebralardaki dejeneratif değişiklikler bu ilişkiyi engellemiş olabilir. Femur wards üçgeni trabeküler kemiği vertebradan daha iyi gösterdiği bilinmektedir.

3. Diyabetik hastalarda osteoporozu olan ve olmayan şekilde iki gruba ayırdığımızda leptin ve adiponektin düzeylerini farklı bulmadık.

4. Adipositler ve kemik metabolizması arasında etkileşimi gösteren ilginç birlikteliğin daha ileri çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gereklidir.



## 6. ÖZET

### **Tip 2 Diyabeti ile Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenapozal Kadınlarda Leptin, Adiponektin ve İnsülin Direncinin Kemik Mineral Dansitesi ile İlişkisi**

İnsan mezenkimal kök hücrelerinin osteoblastlara veya adipositlere farklılaşabilmesi ve obez bireylerde kemik mineral dansitesinin yüksek olduğuna dair bilgiler kemik metabolizması ile yağ hücrelerinin doğrudan etkileştiğini düşündürmektedir. Biz de bu çalışmada Tip 2 diyabeti (DM) ile osteoporozu olan ve olmayan postmenapozal kadınlarda leptin, adiponektin ve insülin direnci ile kemik mineral dansitesi arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya toplam 76 postmenapozal kadın hasta alındı. Osteoporoz için tedavi almakta olanlar, 65 yaş üstü olanlar, kemik metabolizmasını etkileyen ilaç alan ve hastalığı olanlar dışlandı. Hastaların L2-L4 vertebra ve femur kemik mineral dansitesi (KMD), yağ yüzdesi, yağsız vücut kitlesi ve yağ kitlesi ölçüldü. Vertebra ve/veya femur T skoru -2'nin altında olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastalar DM ve osteoporoz tanılarına göre dört gruba ayrıldı. Birinci grup Tip 2 DM ve osteoporoz tanısı olan 19 , ikinci grup Tip 2 DM tanısı olan ve osteoporoz tanısı olmayan 20, üçüncü grup Tip 2 DM tanısı olmayan ve osteoporozu olan 19, dördüncü grup Tip 2 DM tanısı olmayan ve osteoporoz tanısı olmayan 18 kadın hastadan oluşuyordu.

Çalışmanın sonucunda osteoporozu olan ve olmayan kadınlarda leptin, adiponektin ve insülin direnci arasında bir farklılık saptanmadı. Aynı zamanda bu hastalarda leptin, adiponektin ve insülin direnci ile KMD arasında herhangi bir birliktelik saptanmadı. Tip 2 diyabetik osteoporozu olan ve olmayan kadınlarda leptin , adiponektin ve insülin direnci ile L2-L4 vertebra, femur boyun ve trokhanter KMD arasında herhangi bir birliktelik saptanmazken leptin ile femur wards üçgeni KMD arasında negatif birliktelik saptandı. Tip 2 diyabetiklerde leptin, adiponektin ve insülin direncini kemik metabolizması üzerine etkileri ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** adiponektin, leptin, insülin direnci, osteoporoz, Tip 2 diabetes mellitus

## 7. SUMMARY

### **The relation of Leptin, Adiponectin and Insulin Resistance with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with and without type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporosis**

Both the information on the differentiation capacity of human mesenchymal stem cells into osteoblasts or adipocytes and the increased bone mineral density in obese individuals suggest that bone metabolism and adipocytes directly influence each other. In this study, we aimed to determine whether there is a relation between leptin, adiponectin and insulin resistance and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with and without type 2 diabetes mellitus (DM) and osteoporosis.

In total, 76 postmenopausal women were included into the study. Osteoporosis therapy, the age over 65, women who have bone metabolism disease or having drugs that interfere with bone metabolism were exclusion criteria. BMD of L2-L4 spine and femur, fat percentage, lean body mass and fat mass of the patients were measured. The patients whose spine and/or femur T score under -2 were included into the study. Patients were divided into 4 groups according to diagnosis of DM and osteoporosis. First group consisted of 19 women both with type 2 DM and osteoporosis; second group consisted of 20 women with type 2 DM but without osteoporosis; third group consisted of 19 with osteoporosis but without type 2 DM; fourth group consisted of 18 women with neither type 2 DM nor osteoporosis.

At the result of the study, there was no difference between leptin, adiponectin and insulin resistance in women with or without osteoporosis. In addition, there was no any association between leptin, adiponectin and insulin resistance and BMD in these patients. In the patients with and without type 2 diabetic osteoporosis, there was no any association between leptin, adiponectin, insulin resistance and L2-L4 spine, femur neck and trochanter but there was an inverse association between leptin and BMD of femur wards triangle.

In conclusion, further studies about the effects of leptin, adiponectin and insulin resistance on bone metabolism are required.

**Key words:** adiponectin, leptin, insulin resistance, osteoporosis, tip 2 diabetes mellitus

## 8. KAYNAKLAR

1. Peck WA, Burckhardt P, Christiansen C, et al. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-50, 1993.
2. Scheiber LB, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 27:245-261, 1998.
3. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314(26):1676-86, 1986.
4. Riggs BL. Osteoporosis. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC (ed). Cecil Textbook of Medicine. 19th edition. Volume 2 Philadelphia 1426-1430.
5. Davidson MR. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health* 48:39-52, 2003.
6. Lane NE. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194 S3-11, 2006.
7. Lindsay R, Comsan F, Herrington BS. Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Miner Res* 7:55-62, 1992.
8. Martini G, Valenti R, Giovani S. Age- related changes in body composition of healthy and osteoporotic women. *Maturitas* 27:25-33, 2001.
9. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood Leptin and Resistin as Possible Mediators of the Relation Between Fat Mass and BMD in perimenopausal Women. *Journal Bone Mineral Research* 19:546-551, 2004.
10. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanism of disease: is osteoporosis the obesity of bone. *Nature Clinical Practice Rheumatology* Vol: 2, No:1 35-43, 2006.
11. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 35 842-849, 2004.
12. Roux C, Arabi A, Porcher R, Garnro P. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. *Bone* 33:837-852, 2003.

13. Foster DW. Diabetes Mellitus In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. Volume 2, 2060-2080, 1998.
14. Yıldız BO, Suchard MA, Wong M, McCann SM; Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin and leptin in human obesity. *PNAS* 101:10434-10439, 2004.
15. de Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M et al. Hyperleptinemia: the missing link in the, metabolic syndrome?. *Diabetic Med* 14: 200-208, 1997.
16. Abdelgadir M, Elbagir M, Eltom M, Berne C, Ahren B. Reduced leptin concentrations in subjects with type 2 diabetes mellitus in Sudan. *Metabolism* 51:304-6, 2002.
17. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Gardner DG (ed). *Basic & Clinical Endocrinology*. 7th edition USA 295-362, 2004.
18. Lane N, Leboff MS. Metabolic Bone Diseases In: Haris ED, Budd RC, Frestein GS, Gevovese MC, Ruddy S, Sledge CB (ed). *Kelly's Textbook of Rheumatology* 7th ed. Volume 2, 2004.
19. Roux S, Orcel P. Bone loss factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2:451-456, 2000.
20. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-Its Role In Metabolism and Beyond. *Horm Metab Res* 34:469-474, 2002.
21. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human bone marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 140:1630-1638, 1999.
22. Marie P, Debias F, Cohen-Solal M, Vernejoul MC. New factors controlling bone remodeling. *Joint Bone Spine* 67:150-156, 2000.
23. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Gordeladze JO, Drevon CA. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 16:1426-1433, 2001.
24. Bassilana F, Susa M, Keller HJ, Halleux C. Human mesenchymal stem cells undergoing osteogenic differentiation express leptin and functional leptin receptor. *J Bone Mineral Res* 15:378, 2000.

25. Anselme K, Noel B, Limosino D, Bianchi F, Morin C, Hardouin P. Comparative of the in vitro characteristics of osteoblasts from paralytic and non-paralytic children. *Spinal Cord* 38:622-629, 2000.
26. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 100:197-207, 2000.
27. Luo XH, Guo LJ, Yuan LO, Xie H, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Experimental Cell Research* 309:99-109, 2005.
28. Reginster j. Y, Burlet N. Osteoporosis: A stil increasing prevalence. *Bone* 38: 4-9,2006.
29. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Switzerland: World Health Organization, Technical Report Series, No.843, 1994.
30. Hui SL, Slemenda CW, Johnson CC Jr. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1:30-34, 1990.
31. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1:56-60, 1990.
32. Stevenson JC, Banks LM, Spinks TJ. Regional and total skeletal measurements in the early postmenopause. *J Clin Invest* 80:258-262, 1987.
33. Wark JD. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Clin Endocrinol Metab* 7:151-181, 1993.
34. Tanakol R. Metabolik kemik hastalıkları. Sencer E, (ed). Endokrinoloji ve metabolizma ve beslenme hastalıkları geriatri ilavesi ile Nobel tıp Kitabevleri 631-647, 2001.
35. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288:1723-7, 2002.
36. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 118:657-665, 1993.

37. Felson DT, Zhang YQ, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women- The Framingham study. *J Bone Miner Res* 8:567-73, 1993.
38. Reid IR. Relationship among body mass, its components and bone. *Bone* 31:547-555, 2002.
39. Hughes BD, Shipp C, Sadowski L. Bone density of the radius, spine and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 40:310-314, 1987.
40. Haffner SM, Bauer LR. The association of obesity and glucose and insulin concentration with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 42:735-738, 1993.
41. Hyldstrup L, Andersen T, Mc Nair P. Bone metabolism in obesity: Changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinologica* 129:393-398, 1993.
42. Canalis E. Systemic and local factors and the maintenance of bone quality. *Calcif Tissue Int* 53:90-93, 1993.
43. Connor EB, Silverstein DK. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 19:1388-1392, 1996.
44. Albala C, Yanez M, devoto E. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20:1027-1032, 1996.
45. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 63:456-458, 1998.
46. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin Stimulates Human Osteoblastic Cell Proliferation, De Novo Collagen Synthesis, and Mineralization: Impact on Differentiation Markers, Apoptosis, and Osteoclastic Signaling. *J. Cell. Biochem* 85:825-836,2002.
47. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effects of age, obesity and estrogen administration. *Fertil Steril* 70:472-477, 1998.
48. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* 17:1896-1903, 2002.

49. Olmos JM, Perez-Castrillon JL, Garcia MT, Garrido JC, Amado JA, Gonzalez-Marcias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone and Mineral* 26:1-8, 1994.
50. Van Daele P, Stolck RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Horman A, Birkenhager JC, Pols HA. Bone density in non insulin dependent diabetes. The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine* 122:409-414, 1995.
51. Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, Segarra MC, Hernandez D, De Pablos P, Betancor P. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 10:201-205, 1996.
52. Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, Mussetta M, Salamano G, Molinatti GM. Osteoporosis in type 2 diabetes. *Acta Diabetol Lat.* 24:305-310, 1987.
53. Ivers RQ, Mitchell P, Cumming RG, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture. The blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24:1198-1203, 2001.
54. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and Type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 24:1192-1197, 2001.
55. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 29:1 2006.
56. Goldstein BJ. Insulin Resistance as the Core Defect in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 90: 3G-10G, 2002.
57. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Yenigün M, (ed). Her yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı. İstanbul. 839-852, 2001.
58. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H et al. Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-1599, 2000.
59. de Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, Dowse G, Alberti KGMM. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 14:200-208, 1997.

60. Donahue RP, Prineas RJ, Donahue RD, Zimmet P, Bean JA, de Courten M, Collier G et al. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals?. The Miami Community Health Study. *Diabetes Care* 22:1092-1096, 1999.
61. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28:412-419, 1985.
62. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-289, 1996.
63. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chemistry* 50:9 1511-1525, 2004.
64. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration in normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology* 147: 173-180, 2002.
65. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L: Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 108:1875-1881, 2001.
66. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat med* 7:941-946, 2001.
67. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-KDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:2005-2010, 2001.
68. Arner P, Pollare T, Lithell H, Livingston JN. Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 30:437-440, 1987.
69. Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D, Olefsky JM. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 78:471-477, 1994.



70. Stefan N, Vazorova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS et al . Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration predes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans . *Diabetes* 50:1884-1888, 2002.
71. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman Jm. Positional clonning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994.
72. Campfield LA, Smith FJ, Guiszc Y, Devos R, Burn P. Recombinant Mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269:546-9,1995.
73. Brabant G, Horn R, Mary M, Wuster U, Schnabel D, Heindenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 43:438-42, 2000.
74. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3419-23, 1996.
75. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin endocrinol Metab* 81:3909-13, 1996.
76. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice. *Nat Med* 1:1311-1314, 1995.
77. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of Leptin: A Review. *J. Anim. Sci* 76:1405-1420, 1998.
78. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M et al. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone secreting neurons. *Endocrinology* 140:1581-1585, 1999.
79. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 12:318-320, 1996.
80. Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 6:1170-1180, 1996.

81. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 394:897-901, 1998.
82. Bado A, Lévassieur S, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJM. The stomach is a source of leptin. *Nature* 394:790-793, 1998.
83. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Bone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269:540-543, 1995.
84. Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin the product of the Ob gene promotes angiogenesis. *Circ Res* 83:1059-1066, 1998.
85. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 13:2-12, 1998.
86. Öner C, Koçak –Avcı G, Tosunoğlu F. Postmenopozal kadınlarda obesite, insülin ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiler. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* Cilt: 47 Sayı:2 Nisan 2001.
87. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S, Riggs BL, Turner RT. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 142:3546-3553, 2001.
88. Holloway WR, Collier FM, Aitken CG, Malakellis M, Gough TJ, Myers DE, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 15:S1;S174, 2000.
89. Thomas T, Burguera B, Melton LJ III, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 29:114-120, 2001.
90. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, Talance N et al. Serum Leptin Levels Is a Predictor of Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1030-1035, 2002.
91. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schönau E. Does Leptin Have an Effect on Bone in Adult Women. *Calcif Tissue Int* 63:453-455 1998.
92. Blum M, Haris SS, Must A, Naumova EN, Phillips SM, Rand WM. Leptin, body composition and bone mineral density premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 73(1): 27-32, 2003.

93. Westvik J. Radiological features in generalised lipodystrophy. *Acta Paediatr* 413:44-51, 1996.
94. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, Pennington C, Hartzell D, Baile CA. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 20:994-1001, 2005.
95. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*, 45:88-991, 1996.
96. Mcneely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, Shofer JB, Chessler SD, Leonnetti DL, Fujimoto WY. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 22:65-70, 1999.
97. Dagago-Jack S, Liu J, Askaria H, Tykodi G, Umamaheswaran I. Impaired leptin response to glucocorticoid as a chronic complication of diabetes. *Journal of Diabetes Complications* 14:327-332, 2000.
98. Fox C, Esparza J, Nicolson M, Bennett P, Schulz LO, Vanencia ME, Ravussin E. Plasma leptin concentration in Pima Indians living in drastically different environments. *Diabetes Care* 22:413-417, 1999.
99. Liu J, Askari H, Dagogo-Jack S. Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects. *Obesity Research* 7: 537-544, 1999.
100. Taylor SI. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science* 274: 1151-1152, 1996.
101. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway Q, Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:1293-1300, 1997.
102. Moriya M, Okumara T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 43:187-191, 1999.
103. Odell WD, Burger HG. Chapter 158: Menopause and hormone replacement. *Endocrinology*, 4th edition, 3:2153-2162.

104. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, Kleerekoper M, Dickinson CZ. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Card.* 96:1059-1063, 2005.
105. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa Yano S, Ozuru R, Sugishita T, Chihara K. Plasma leptin concentration are associated with bone mineral density and presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:341-347, 2001.
106. Yılmaz M, Keles I, Aydın G, Orkun S, Bayram M, Sevinc FC, Kısa U, Yetkin I. Plasma leptin concentration in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr Res* 31:133-138, 2005.
107. Şahin G, Polat G, Bagis S, Milcan A, Bagdatoglu Ö, Erdogan C Çamdeviren H. *Rheumatol Int* 23:87-91,2003.
108. Shaarawy M, Abassi AF, Hassan H, Salem ME .Relationship between serum leptin concentrations and bone mineral density as well as biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Fertility and Sterility* 79:919-924, 2003.
109. Odabaşı E, Ozata M, Turan M, Bingol N, Yonem A, Çakir B, Kutlu M, Ozdemir IC. Plazma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 142:170-173, 2000.
110. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missence mutation: Multible defects decreased sympathetic tone and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:3686-3695, 1999.
111. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England Journal of Medicine* 341:879-884, 1999.
112. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111:305-317, 2002.
113. Eleftheriou F, Ahn JP, Takeda S, Storbuck M, Yang X, Liu X, Kondo H et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympahetic nervous system and CART. *Nature* 434:514-520, 2005.

114. Jurimae J, Rembel K, Jurimae T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* 37:297-302, 2005.
115. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 33 646-651, 2003.
116. Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Häring HU. Leptin activates PI-3 kinase in C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia* 40:1358-1362, 1997.
117. Baskin DG, Seeley RJ, Kuijper JL, Lok S, Weigle DS, Erikson JC, Palmiter RD, Schwartz MW. Increased expression of mRNA for the long form of the leptin receptor in the hypothalamus is associated with leptin hypersensitivity and fasting. *Diabetes* 47:538-543, 1998.
118. Islam MdS, Morton NM, Hansson A, Emilsson V 1997 Rat insulinoma-derived pancreatic  $\beta$ -cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response. *Biochem Biophys Res Commun* 238:851-855, 1997.
119. Chanprasertyothin S, Saetung S, Payattikul P, Rajatanavin R, Ongphiphadhanakul B. Relationship of body composition and circulatory adiponectin to bone mineral density in young premenopausal women. *J Med Assoc* 89:1579-1584, 2006.
120. Öner C, Avcı G, Tosunoğlu F. Postmenopozal Kadınlarda Obesite, İnsülin Düzeyi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişkiler. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* Cilt:47, sayı:2 Nisan 2001.
121. Isaia GC, Ardissona P, Stefano MDi, Ferrai D, Martina V, Porta M et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 36:35-38, 1999.
122. Perez- Castrillon JL, De Luis D, Martin-Escudero JC, Asensio T, del Amo R, Izaola O. Non-insulin dependent diabetes bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Journal of Diabetes and Its Complications* 18: 317-321, 2004.
123. Cakatay U, Telci A, Kayali R, Akcay T, Sivas A, Aral F. Changes in bone turnover on deoxyypyridinoline levels in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 40:75-79, 1998.

124. Gültürk S, Erdal S, Özdemir E, Candan F, Özdemir , erselcan T. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda serum leptin seviyeleri ile bazal metabolizma hızı, insülin ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki. C.Ü Tıp Fakültesi dergisi 25:117-122, 2003.
125. Mantzoros CS, Moschos S, Arramopoulos I, Kaklamai X, Liolios E, Doulgerakis DE et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and tumor necrosis factor-a system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3408-3413, 1997.