

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

**POSTMENOPUZAL KADINLARDA OSTEOPOROZ VE
METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gönül ÜNVER

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2012

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

**POSTMENOPUZAL KADINLARDA OSTEOPOROZ VE
METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gönül ÜNVER

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güngör KANBAK**

**ESKİŞEHİR
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gönül ÜNVER'e ait "Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişkinin Biyokimyasal Parametrelerle Karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 04. 10. 2012

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



Üye

Prof. Dr. Güngör KANBAK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



Üye

Prof. Dr. Ömer ÇOLAK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜRLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Güngör KANBAK'a, Prof. Dr.  zkan ALATAŞ'a, Prof. Dr. Ömer ÇOLAK'a, Prof. Dr. Mine ERDEN İNAL'a, Prof. Dr. Sema USLU'ya, Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ'e, Yrd. Doç. Dr. Emine S TKEN'e; birlikte çalıŐtıđım meslektaŐlarım Dr. Müge BEKMEZ'e, Dr. Canan BAYRAK'a, Dr. Akkız AYHAN HARMANŐA'ya ve çalışma arkadaŐlarımın Bio. Dr. Mehmet KARA'ya, Bio. Neslihan TEKİN'e ve Kimya Müh. Dr. Eda ÖZÇELİK'e; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Yrd. Doç. Cengiz BAL'a yardımları ve destekleri için teŐekkür ederim.

ÖZET

Ünver, G. Postmenopozal kadınlarda, metabolik sendrom ve osteoporoz arasındaki ilişkinin biyokimyasal parametreler ile karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Batılı yaşam tarzının yaşandığı gelişmiş ülkelerde metabolik sendrom (MS) olan hasta sayısı artmaktadır. Buna ek olarak yaşanan toplumlarda osteoporoz (OP) da sık görülen bir hastalıktır. Ancak OP ve MS'nin birbiri üzerine etyolojik etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmaya 40 yaş üzeri, 81 postmenopozal kadın dahil edildi. MS'li hastaların tanısı NCEP-ATP III, OP tanısı ise WHO kriterlerine göre konuldu. Çalışma kapsamında oluşturulan gruplar: G1; MS olan hastalar (n=20), G2; OP olan hastalar (n=21), G3; MS+OP olan hastalar (n=21), G4; Kontrol grubu (n=19). Çalışmamızda katılımcıların açlık kan şekeri, HDL-K, LDL-K, trigliserid (TG), insülin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin (OC), hsCRP, nitrik oksit (NO), östradiol, paraoksonaz (PON) ve arilesteraz (ARE) aktivite düzeylerini belirledik. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunu (KMY) da ölçerek bu hastalıklardaki rollerini ve birbirleri ile olan ilişkilerini incelemeyi amaçladık. MS grubunun KMY düzeyi kontrolden düşüktü. Kontrol grubunun NO düzeyi, MS ve MS+OP gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı yüksekti ve MS+OP grubunun NO düzeyi, diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşüktü. Kontrol grubu, OP ve MS grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek PON aktivitesine sahipti. MS ve MS+OP gruplarının PON aktiviteleri, OP grubundan anlamlı yüksekti. NO düzeyi, lomber vertebra KMY ile pozitif korele iken femur boynu KMY ile istatistiksel olarak bir ilişkisi yoktu. PON aktivitesi, lomber vertebra ve femur boynu KMY ile pozitif korelasyona sahipti. MS'li hastalarda visseral adipoziteden kaynaklanan düşük derece inflamasyon, genel obezitenin koruyucu etkisini elimine ederek kemik kaybı ile ilişkili olabilir. OP gelişiminde veya MS zemininde OP gelişiminde, PON gibi antioksidanların ve çift yönlü etki mekanizması olan NO gibi osteoklast aktivasyonunu baskılayan radikallerin azalışının etkili olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, Osteoporoz, Nitrik Oksit, Paraoksonaz.

ABSTRACT

Unver, G. Comparison of the relation between metabolic syndrome and osteoporosis in postmenopausal women using biochemical parameters. Eskişehir Osmangazi University, Department of Medical Biochemistry, Thesis of Specialty in Medicine, Eskişehir, 2012. Number of patients with metabolic syndrome (MS) is increasing in developed countries that have modern life style. In addition to this, osteoporosis (OP) is a common disease in aging societies. But little is known about etiologic interaction inbetween OP and MS. 81 postmenopausal women, older than 40, were included to this study. MS is diagnosed according to NCEP-ATP III, and OP is diagnosed according to WHO criteria. This study included these groups: G1; patients with MS (n=20), G2; patient with OP (n=21), G3; patients with both MS and OP (n=21), and G4; control group (n=19). In our study, we evaluated fasting blood glucose (FBG), HDL-K, LDL-K, trigliserid (TG), insulin, calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC), hsCRP, nitric oxide (NO), estradiol, paraoxonase (PON) and arylesterase (ARE) activity levels from participants. In addition to this we measured their bone mineral density (BMD) to evaluate its role in these diseases and to compare releations between patients. BMD levels in MS group were lower than control group. NO levels in the control levels were significantly higher compared to MS and MS+OP groups and significantly lower than other groups. When compared to OP and MS groups, control group has significantly higher PON activity. PON activities in MS and MS+OP groups were significantly higher than OP group. NO levels had a positive correlation with BMD of lumbar vertebrae but it showed no statistical significance with BMD of neck of femur. PON activity levels had positive corraletion between BMD of lumber vertebrae and neck of femur. Low grade inflammation of visceral adiposity in MS patients, may eliminate the protective effect of obesity and may be related to bone loss. We believe that decrease in anti-oxidants like PON and radicals suppressing the osteoclast activation, like NO that has two mechanisms of action, can be important in developing OP or OP over MS.

Key Words: Metabolic syndrome, Osteoporosis, Nitric Oxide, Paraoxonase.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Metabolik Sendrom	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tanı Kriterleri	4
2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi	7
2.2. Osteoporoz	18
2.2.1. Tarihçe	18
2.2.2. Tanım	18
2.2.3. Sınıflandırma	18
2.2.4. Epidemiyoloji	22
2.2.5. Kırıklar İçin Risk Faktörleri	22
2.2.6. Klinik Bulgular	23
2.2.7. Tanı ve İzlemede Kullanılan Yöntemler	24
2.3. Paraoksanaz	31
2.3.1. Tarihçe	32
2.3.2. PON1 Enzimi	33
2.3.3. PON1 Aktivitesi ve PON1 Polimorfizmi	36
2.3.4. Fonksiyonel Önemi	37

	Sayfa
2.4. Nitrik Oksit	37
2.4.1. Nitrik Oksit Sentaz Enzimi	39
2.5. Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Gereç	46
3.2. Yöntemler	48
3.2.1. Serum Nitrik Oksit Tayini	48
3.2.2. Paraoksanaz – 1 (PON1) Enzim Aktivitesinin Tayini	50
3.2.3. Arilesteraz Aktivitesinin Tayini	52
3.3. İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	104
KAYNAKLAR	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	Amerikan klinik endokrinoloji derneği
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALP	Alkalen fosfataz
Ca	Kalsiyum
CO	Karbonmonoksit
CETP	Kolesterol ester transfer protein
CRP	c-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
DEXA	Dual enerji x-ray absorpsiyometri
DKB	Diastolik kan basıncı
DPD	Deoksipiridinolin
EGIR	Avrupa insülin direnci çalışma grubu
GLUT4	İnsüline bağımlı glukoz taşıyıcısı
FRAX	Kırık riskini değerlendirme aracı
HDL-K	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HOMA-IR	İnsülin direncinin değerlendirildiği homeostatik model
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası diabet birliği
IRS	İnsülin reseptör substratı
IL	İnterlökin
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
LDL-K	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
Mg	Magnezyum
MS	Metabolik sendrom
NCEP ATP III	Ulusal kolesterol eğitim programı üçüncü erişkin tedavi paneli
NFkB	Nükleer faktör kappa B
NHANES III	Ulusal sağlık ve beslenme incelemesinin üçüncü anketi
NIH	Ulusal sağlık enstitüsü
NO	Nitrik oksit

NOS	Nitrik oksit sentaz
OC	Osteokalsin
OP	Osteoporoz
OPG	Osteoprotegerin
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PD	Piridinolin
PICP	Prokollojen karboksiterminal propeptid
PINP	Prokollojen aminoterminal propeptid
PMO	Postmenopozal osteoporoz
PON-1	Paraoksonaz-1
PTH	Paratiroid hormon
RAS	Renin anjiotensin sistem
sdLDL-K	Küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
SYA	Serbest yağ asiti
SKB	Sistolik kan basıncı
TEKHARF	Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı
TEMĐ	Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
VA	Vücut ağırlığı
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İnsülin sinyalizasyonu	9
2.2. Kas hücresinde yağ asiti ile indüklenmiş insülin direnci mekanizması	10
2.3. MS'de artmış abdominal obezite ve serbest yağ asitlerinin etkisi	11
2.4. Obezitede insülin direnci gelişme mekanizması	12
2.5. Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki	15
2.6. Östrojen eksikliğinde osteoklast aktivasyonu	21
2.7. Paraoksonun enzimatik hidrolizi	31
2.8. Aromatik esterlerin hidrolizi	32
2.9. PON1 enziminin yapısı	34
2.10. PON1 proteininin üç boyutlu yapısı	35
2.11. NO'nun sentezi ve NO'un yapısı	38
2.12. Nitrik oksit sentazın dimerik yapısı	40
2.13. CRP molekülünün yapısı	43
3.1. Total nitrit absorbans grafiği	50
4.1. Çalışma gruplarının hsCRP düzeyleri	62
4.2. Çalışma gruplarının NO düzeyleri	63
4.3. Çalışma gruplarının paraoksonaz aktiviteleri	64
4.4. Çalışma gruplarının arilesteraz aktiviteleri	65
4.5. Çalışma gruplarının PON/HDL-K oranları	66
4.6. Çalışma gruplarının lomber vertebra (L1-L4) KMY	68
4.7. Çalışma gruplarının femur boynu KMY	69

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri	4
2.2. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri	5
2.3. AACE tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri	6
2.4. IDF tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri	6
2.5. TEMD Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, MS Tanı Kriterleri	7
2.6. WHO'ya göre osteoporoz tanı kriterleri	18
2.7. Osteoporoz sınıflaması	19
2.8. Osteoporozda etyolojiye göre sınıflama	19
2.9. Riggs ve Melton sınıflaması	20
2.10. Tip I ve Tip 2 osteoporoz karşılaştırılması	22
2.11. Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri	23
2.12. FRAX'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri	23
2.13. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular	24
2.14. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri	27
4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	55
4.2. Çalışma gruplarının biyokimyasal bulguları	58
4.3. Çalışma gruplarının hsCRP düzeyleri	61
4.4. Çalışma gruplarının NO düzeyleri	62
4.5. Çalışma gruplarının PON Aktivitesi düzeyleri	63
4.6. Çalışma gruplarının ARE Aktivitesi düzeyleri	64
4.7. Çalışma gruplarının PON/HDL-K oranları	65
4.8. Çalışma gruplarının DEXA bulguları	67
4.9. Lomber vertebra (L1-L4) ile femur boynu KMY değerlerinin Demografik özellikler arasındaki ilişkileri	70
4.10. L1-L4 ve femur boynu KMY değerlerinin MS komponentleri ile ilişkisi	70
4.11. L1-L-4 vertebraların ve femur boynu KMY değerlerinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi	71

1. GİRİŞ

Metabolik sendromun (MS) farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamaları bulunmaktadır. En çok bilineni ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edileni *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) metabolik sendrom tanımlamasıdır (1,2). NCEP-ATP III'e göre hipertansiyon, açlık kan şekeri yüksekliği, bel çevresi genişliği, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeyi düşüklüğünden; üçünün varlığı MS tanısı için yeterlidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri MS'yi bir epidemi haline getirerek, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve Diabetes Mellitus (DM) sıklığında artışa yol açmaktadır.

Osteoporozun (OP) uluslararası kabul görmüş tanımı “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artış ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı” şeklindeydi. Kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi kemik gücünü belirleyen en önemli parametrelerdir. Günümüzde OP, kemik gücünde azalma sonucunda kırıklara yatkınlığın arttığı sistemik bir iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmıştır. 1996'da Amsterdam Dünya Osteoporoz Kongresi'nde yapılan konsensüse göre Dual-Energy X-Ray Absorptiometri (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere göre OP kemik mineral yoğunluğunun (KMY) genç erişkine göre -2.5 SS'den fazla olması şeklinde tanımlanmıştır.

Batılı yaşam tarzının yaşandığı gelişmiş ülkelerde metabolik sendromlu hasta sayısı artmaktadır. Buna ek olarak yaşlanan toplumlarda osteoporoz sık görülen bir hastalık haline almıştır. Ancak osteoporoz ve metabolik sendromun birbiri üzerine etiyolojik etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. MS parametreleri ile KMY arasındaki ilişki geniş ölçüde çalışılmış ancak sonuçların birbirleri ile çelişkili ve tutarsız olduğu görülmüştür. Artmış vücut ağırlığının kemik üzerine pozitif etkisi çok iyi bilinmektedir ki bu, östrojen etkisinden veya artmış mekanik yükten meydana gelmektedir. MS'nin diğer parametreleri ile oluşan inflamatuvar sitokinlerin ve düşük derecede oluşan inflamasyonun kemik rezorpsiyonunu aktive edebileceği ve KMY üzerine negatif etkisi olabileceği gösterilmiştir (3).

C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun en önemli belirtecidir. CRP artışı; obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi MS'nin bileşenleri ile ilişkilidir. Bu

ilişkilerin fizyopatolojisi açık değildir. Kemikğin yeniden şekillenmesinde, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda artmış IL-6 ile KMY arasında bir korelasyon olmamasına karşın (2); bazı çalışmalarda ise progresif kemik kaybı ve osteoporoz ile IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin artmış düzeyleri arasında ilişki olduğu ve osteoporozda inflamasyonun olası bir etken olduğu gösterilmiştir (1).

Nitrik oksit (NO); kardiyovasküler, nörolojik, immünolojik ve diğer pek çok sistemde farklı rolleri olan biyolojik bir düzenleyicidir. NO'nun vazodilatasyon, nörotransmisyon, trombosit agregasyonu, inflamasyon gibi birçok fizyolojik süreçte rolü olmakla birlikte östrojen ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin kemik metabolizmasındaki etkilerini de düzenlediği tespit edilmiştir (4).

Paraoksonaz (PON1) günümüzde antioksidan ve potansiyel antiaterojenik enzim olarak kabul edilmektedir. PON'un HDL-K'deki varlığı bu lipoproteinin antiaterojenik etkisinden sorumludur. Arilesteraz/paraoksonaz aktiviteleri HDL-K'nin antioksidan özelliğinin majör belirleyicisi olarak düşünülmektedir. OP'li hastalarda artmış reaktif oksijen türevleri (ROS), pro-oksidan bir durum oluşmasına, malondialdehit (MDA) düzeylerinin yükselmesine ve PON1 aktivitesinin azalmasına neden olabilir. Dolayısıyla osteoporoz patogenezinde lipit peroksidasyonu rol oynayabilir. PON1 antioksidan bir enzim olduğundan, serum PON1 aktivitesini artıran ajanların, osteoporozlu hastalar için tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmektedir (5).

Bu tez çalışmasında postmenopozal kadınlarda metabolik sendrom ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi ve biyokimyasal parametrelerin KMY üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Bu nedenle serumda açlık kan şekeri, HDL-K, LDL-K, trigliserid (TG), insülin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), alkalin fosfataz (ALP), osteokalsin (OC), yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP), nitrik oksit (NO), östradiol, paraoksonaz (PON) ve arilesteraz (ARE) düzeylerini ve hastaların kemik mineral yoğunluğunu belirledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

2.1.1. Tarihçesi

Metabolik sendrom; KVVH riskinin yükseldiği, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve obezitenin bir arada bulunduğu multidisipliner bir durumdur.

Reaven., 1988 yılında, insülin ile uyarılmış glukoz alımına direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-K) ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) düzeyleri ve HT'den oluşan, iskemik kalp hastalığı riskini yükselten bir sendrom serisini *Syndrome X* olarak isimlendirmiştir. Başlangıçta bu tablonun içinde obezite yer almamaktaydı. İlerleyen yıllarda bu tablonun tanımı genişlemiş ve değişik isimler verilmiştir. Tabloya abdominal obezite eklenerek *Syndrome X plus*, abdominal obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve HT birlikteliği nedeniyle 'öldürücü dördlü', daha sonra bunlara eritrositöz ve ürik asit yüksekliği eklenerek 'öldürücü altılı' gibi isimler verilmiştir. Günümüzde ise bu çeşitli faktörlerin birlikteliği 'insülin direnci sendromu', 'metabolik sendrom' veya plurimetabolik sendrom' olarak isimlendirilmektedir (6).

2.1.2. Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi

Dünyanın çeşitli bölgelerinde obezitenin giderek artan bir halk sağlığı sorunu olması nedeniyle MS sıklığı da giderek artmaktadır. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması III (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon MS'li birey bulunmaktadır ve bu bireylerin %30'u 50 yaş, %40'ı 60 yaş üzerindedir (7).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) hipertansiyon çalışma grubu toplam 18 ilden 7148 kişi üzerinde yürüttükleri çalışmada MS sıklığı %34,9 olarak tespit edilmiştir. MS sıklığının cinsiyete göre dağılımı erkeklerde %25,2 kadınlarda %40,1 olarak saptanmıştır. MS sıklığı dekatlara göre değerlendirildiğinde ise 50- 59 yaş grubunda %48,4 oranıyla en yüksek bulunmuştur (8).

2.1.3.Tanı Kriterleri

Günümüzde insülin direnci sendromu veya MS isimleriyle anılan bu sendromun farklı tanımlamaları bulunmaktadır. *National Heart, Lung and Blood Institute* güncel MS tanımı ile ilgili raporunda *World Health Organization (WHO)*, *Adult Treatment Panel (ATP) III* ve *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* tanımlarının özetini yapmıştır (9).

WHO Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için 1998 yılında WHO tarafından belirlenmiş olan tanı kriterleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir. WHO tanı kriterleri içinde diğer tanı kriterlerinden farklı olarak insülin direnci bulunmaktadır. Tip 2 DM tanısı almayan hastalarda insülin direncini göstermek için genellikle oral glukoz tolerans testi(OGTT) veya hiperinsülinemik/öglisemik klemp testi gerekir. WHO ayrıca HDL-K ve kan basıncı (KB) sınırları kullanmakta ve artmış vücut ağırlığı (VA), abdominal obezite ve proteinüriyi de kriter olarak kabul etmektedir.

Tablo 2.1. WHO tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

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

ATP III Tanı Kriterleri

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

Tablo 2.2'deki 5 tanı kriterinden 3'ünün saptanması ile MS tanısı konabilmektedir. Abdominal obezitenin bu tabloya alınması sendromun patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Özellikle genetik yatkınlığı olan gruplarda bel çevresindeki küçük bir artış bile birçok risk faktörünü tabloya dahil eden bir tetik görevi görebilmektedir. ATP III'e göre MS tanısını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu görmek yeterlidir, insülin direncinin gösterilmesi gerekli değildir (9).

Tablo 2.2. ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri.

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

AACE Tanı Kriterleri

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

Tablo 2.3. AACE tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

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

IDF Tanı Kriterleri

International Diabetes Federation (IDF) tarafından 2005 yılında Birinci Metabolik Sendrom Kongresinde MS tanı kriterleri sunulmuştur. Bu tanı kriterlerine göre abdominal obezite ile birlikte Tablo 2.4'te belirtilen diğer kriterlerden en az ikisinin olması ile MS tanısı konabilmektedir (11).

Tablo 2.4. IDF tarafından belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri.

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

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

TEMD Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; MS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunmaktadır (12). Bu gerekçeyle; insülin

direncini de içeren 1999-WHO MS tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermektedir (Tablo 2.5).

Bütün bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen amaç ortak olup, KVH gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır.

Tablo 2.5. TEMD metabolik sendrom çalışma grubunun önerdiği, MS tanı kriterleri.

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

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

2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri ve Etyopatogenezi

Metabolik sendromun gelişmesinde en önemli faktör insülin direncidir. MS bileşenlerini oluşturan dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve obezitenin temelinde insülin direnci rol oynar.

İnsülin Direnci

İnsülin direnci oluşumunda diğer kompleks hastalıklarda olduğu gibi birçok sayıda genetik ve çevresel faktör rol oynamaktadır. Aile öyküsünde Tip 2 DM, HT ve obezite olan kişilerin, aile öyküsünde bu özellikler bulunmayan kişilere göre MS olma olasılıklarının arttığı ve insülin dirençlerinin daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalar ile tespit edilmiştir (13, 14).

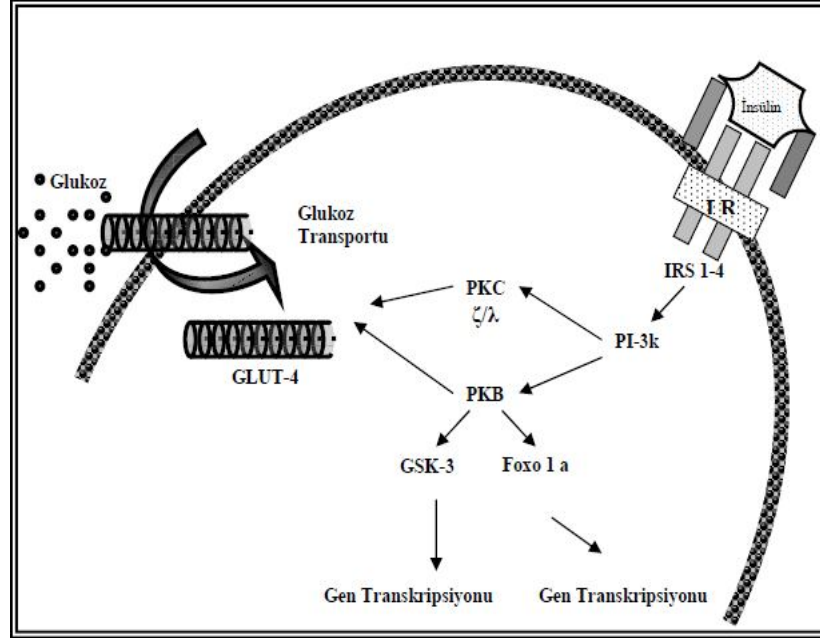
İnsülinin esas fonksiyonu enerji homeostazisini kontrol etmektir. İnsülin bu görevini üç temel hedef dokuda; karaciğer, yağ ve kas dokusunda etkinlik göstererek yapar (15).

İnsülin reseptörü, disülfid köprüleri ile birbirine bağlı, hücre dışında bulunan iki alfa subünit ile hücre membranına lokalize iki beta subünitten oluşan transmembran bir proteindir. İnsülin reseptörünün hücre membranının dış yüzeyinde hormonu bağlayan kısmı, iç yüzeyinde ise tirozin kinaz vardır. İnsülinin, reseptörün dış yüzeyine bağlanması ile birlikte reseptör aktive olur ve tirozin kinaz fosforile olarak kinaz aktivasyonu başlar. Aktive tirozin kinaz insülin reseptör substrat proteinlerini (insülin reseptör substrat: IRS) fosforile eder ve fosforillenmiş IRS proteinleri SH₂ bölgesi bulunan bir grup protein ile bağlanarak bunları aktive eder (Şekil 2.1) (16).

İnsülin reseptör substrat (IRS) molekülleri, insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinin oluşmasında spesifik role sahiptir. Fosforillenmiş IRS proteinleri aracılığı ile SH₂ bölgesi içeren fosfatidilinositol-3 kinaz (PI-3k) da aktive olur. PI-3k insülin sinyalizasyonunda temel rol oynar ve fosfatidilinositol-3,4-bifosfat (PIP₂) ile fosfatidil-inositol-3,4,5-trifosfat (PIP₃)'ı oluşturur. Artmış PIP₂ ve PIP₃ protein kinaz kaskadını başlatır ve ilk olarak fosfo-inosit bağımlı kinaz (PDK)'a bağlanır. Fosfo-inosit bağımlı kinaz'ın substratları protein kinaz B (PKB) ve protein kinaz C (PKC)'dir.

Protein kinaz B (PKB) bir serin/treonin kinazdır ve glukoz transporteri 4 (GLUT-4)'ün plazma membranına doğru hareketini uyararak; hücre içine glukoz alımını ve metabolizmasını kolaylaştırır. Yine atipik PKC izoformları da aynı yolak ile aktivasyon sonucu GLUT-4 aracılığı ile olan glukoz transportunda rol oynar. PKB, insülinin glikojen sentezi, protein sentezi, lipogenez ve hepatik glikoneogenezin supresyonu etkilerine aracılık eder. Aktive PKB, glikojen sentaz

kinaz -3 (GSK-3) ve forkhead box protein (Foxo 1a) aracılığı ile hedefinde bulunan genlerin transkripsiyonunu düzenler. Glikojen sentaz kinaz 3 glikojen sentezinde kritik bir role sahiptir (15,17).

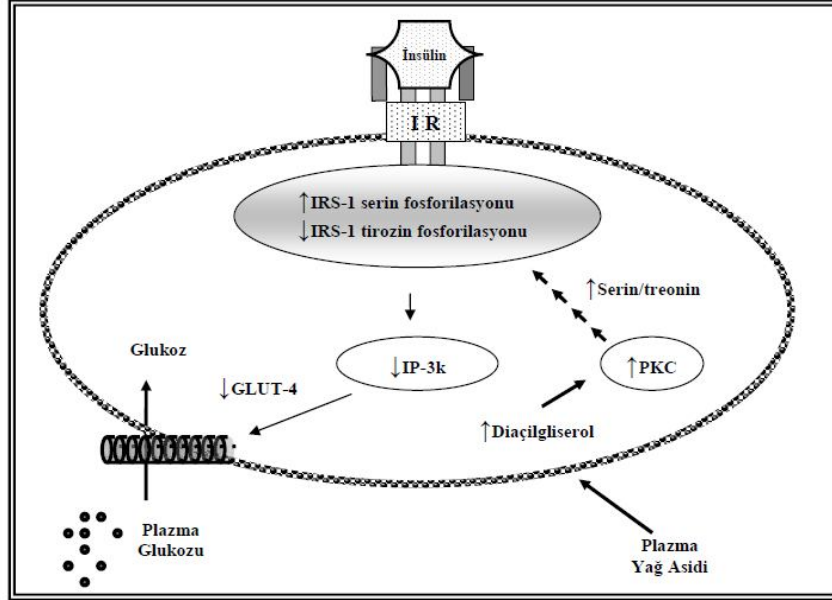


Şekil 2.1. İnsülin sinyalizasyonu (16).

İnsülin sinyalizasyonunun her basamağındaki aksaklıklar insülin direncine yol açabilir. Hüresel düzeydeki insülin direnci, insülin reseptör sayısında azalmaya, insülin-sinyal yolundaki değişikliklere, hücre zarındaki faktörlerin değişmesiyle ortaya çıkan reseptör fosforilasyonundaki bozulmaya ve postreseptör sitoplazmik olaylara bağlanmıştır. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glukoz transportunda azalma, glikojen sentaz aktivitesinde azalma ve pirüvat dehidrogenaz stimülasyonunda azalma, insülinin reseptöre bağlanmasından sonra gerçekleşen aksaklıklar arasında sayılabilir (17).

Artmış plazma yağ asidi, hücre içi diaçilgliserol artışına yol açar (Şekil 2.2). Bu da PKC aktivasyonunun artmasına neden olur. Serin fosforilasyonu ile mitogen-activated protein kinaz (MAPK) yolağı aktive olur. Bu yolağın devamında insülinin mitojenik ve proinflamatuvar etkilerine aracılık eden ekstrasellüler sinyal regülasyon kinazları (ERK1 ve ERK2) aktive olur. Tip 2 DM'de ve MS'da bu yolağın aktivasyonu artarken PI3-k aktivasyonu azalmıştır. IR'nün serin fosforilasyonunun

inhibitör fonksiyonunun olduğu ve insülin direncindeki temel mekanizma olabileceği üzerinde durulmaktadır (15).



Şekil 2.2. Kas hücresinde yağ asiti ile indüklenmiş insülin direnci mekanizması (18).

İnsülin reseptör geninin 50'den fazla mutasyonu tespit edilmiştir. Özellikle sınıf 4 mutasyonları insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozmakta ve MS'li hastaların çoğundaki doğal mutasyonları oluşturmaktadır. Çeşitli kalıtsal ve çevresel faktörlerin MS gelişimine neden olduğu bilinse de altta yatan patolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

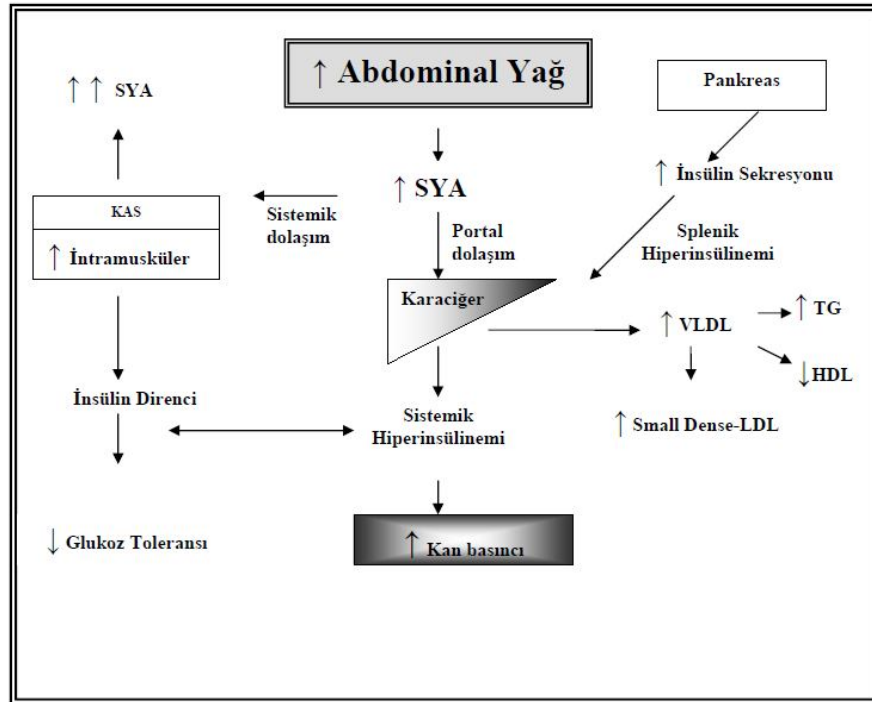
Obezite

Fazla kilo ve obezite birçok hastalığa yatkınlık yaratır. Bu bireylerde dislipidemi, HT ve tip 2 DM gibi KVH risk faktörleri de obeziteye sıklıkla eşlik etmektedir.

Erişkin Amerikalı kadın ve erkeklerde yapılan NHANES III verilerine göre normal kilolularda MS sıklığı %5 iken, kilo fazlalığı olan kişilerde %22, obezlerde %60'a varan düzeylerde görülmektedir. Framingham çalışmasında 16 yıllık izlemde 2.25 kg ve üzerindeki kilo artışı MS gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür (19).

Yağ dokusu değişik bölgelere yerleşim gösteren ve buna bağlı olarak farklı fonksiyonlar gösterebilen heterojen bir metabolik organdır. Subkutan yağ dokusu, periferik (tipik olarak total yağ dokusunun %80'ini teşkil eder), trunkal, gluteofemoral, meme, inguinal bölge yağ dokusu ve abdominal yağ dokusundan oluşur. Abdominal cilt altı yağ dokusu metabolik olarak periferik yağ dokusuyla visseral yağ dokusu arasında bir aktivite gösterir. Visseral yağ, hepatik kan akımının %80'ini sağlayan portal ven aracılığıyla karaciğere doğrudan erişebilme durumundadır ve en üst düzeyde metabolik aktiviteye sahiptir.

Temelde, visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan; portal sisteme daha fazla serbest yağ asidi geçer ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir. Serbest yağ asitleri protein kinaz-C sistemi üzerinden etki yaparak insülin direncine yol açar. Bununla birlikte hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişimine neden olur ve hepatik glukoz üretiminde artış meydana gelir (Şekil 2.3) (20).



Şekil 2.3. MS'de artmış abdominal obezite ve serbest yağ asitlerinin etkisi

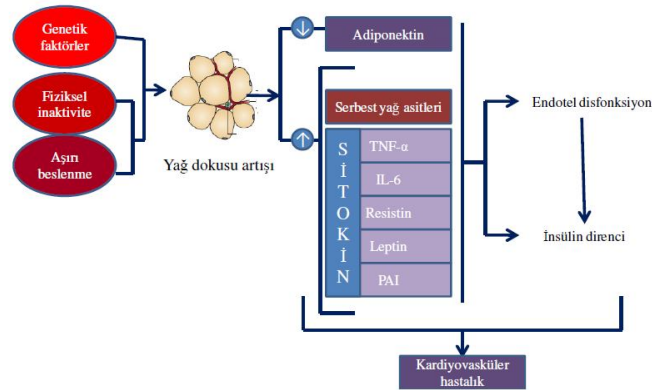
Visseral obeziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir ki, bunun en iyi göstergesi bel/kalça oranı ile bel çevresi ölçümüdür. Amerikan ve Avrupa

kılavuzlarında MS tanımlamasında obezite değil, abdominal obezite kriter olarak alınmış ve abdominal obeziteyi gösteren bel çevresi genişliği ATP III’de kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm, EGIR’de kadınlarda >80 cm, erkeklerde >94 cm olarak tanımlanmıştır.

Obezitenin kardiyovasküler ve metabolik risklerini belirlemede vücut kitle indeksinin (VKİ), bel çevresine göre daha güvenilir ve kullanışlı olduğunu bildiren çalışmalar (21) olduğu gibi, aksi yönde fikir bildiren çalışmalar da mevcuttur (22).

Çeşitli çalışmalarda yağ dokusunun sadece enerji deposu değil aynı zamanda çeşitli biyolojik aktif molekülleri üreten ve sekrete eden (adipositokinler, peptitler gibi) bir endokrin organ gibi çalıştığı saptanmıştır. Yağ dokusundan salınan PAI-1, TNF- α , IL-6, rezistin, leptin, adiponektin gibi çeşitli aktif moleküller “adipositokin” olarak adlandırılır. Obez kişilerde MS’nin (glukoz intoleransı, dislipidemi, HT ve aterosklerozis) gelişmesinde adipositokinlerin düzensiz üretiminin rolü vardır (23) (Şekil 2.4).

Artmış abdominal yağ dokusunun, dislipidemi ve glukoz toleransında bozulmayla yakın ilişkisinin gösterilmesi, abdominal obezitenin MS’de önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Obezite MS’de insülin direncinin oluşmasında ve diğer metabolik sorunların kökeninde önemli bir rol oynamaktadır. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Obezitede insülin direnci gelişme mekanizması.

Hipertansiyon

Hipertansiyon, Tip 2 DM ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. 1968 yılında Menhert ve Khulmann bunların ortak bir kökenden

kaynaklanmış olabileceğini, 1997 yılında Ferrannini insülin direnci ve hiperinsülineminin arteryel HT patogenezinde rol aldığını belirtmişlerdir (24).

Reaven kan basıncı yüksekliğinin, insülin direnciyle ve plazma insülin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve obezite derecesinden bağımsız olduğunu belirtmiştir (25). Ayrıca hipertansif hastaların ortalama %50'si obezdir ve VKİ arttıkça HT gözlenme olasılığı artmaktadır.

İnsülin direnci ve HT ilişkisini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür (26);

- Sempatik sinir sistemi etkinliğinin artması
- Renin anjiyotensin sisteminin aktivitesinin artması
- Böbreklerde Na^+ /su geri emiliminin artması
- Anjiyotensin II'nin pressör cevabının artması
- Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:
 - ~ Na^+ / K^+ -ATPaz etkinliği azalması
 - ~ Na^+ / H^+ pompasının etkinliği artması
 - ~ Ca^{2+} -ATPaz etkinliği azalması
- Endotel disfonksiyonu
- Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
- Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması
- Endotelin sekresyonunun azalması

Obez kişilerin böbreklerdeki yapısal değişiklikler de sıvı retansiyonu nedenidir. Yağ birikimi renal hilusa ve medullayı çevreleyen sinuslara penetre olur, yağ birikimi nedeni ile interstisyel hidrostatik basınç artar, meduller kan akımı azalır, tübül akış hızı yavaşlar ve tübül reabsorbsiyon artar. Obezlerde artmış intrarenal basınç ve mekanoreseptör aktivite sempatik aktiviteyi artırır. Renal sempatik aktivite artışı, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve renal sodyum reabsorbsiyonunun artışına neden olur (26).

Ayrıca yağ dokusundan, obeziteye bağlı HT gelişiminde rol oynayabilen vazoaaktif maddeler salınır. Renin-anjiyotensin sistemi komponentleri de bunlar arasında sayılabilir. Renin-anjiyotensin sisteminin birçok ögesinin yağ dokusunda eksprese olduğu gösterilmiş ve renin-anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve

anjiotensin II, tip 1 reseptör (AT1-R) gen ekspresyonları obez hipertansiflerde daha fazla bulunmuştur (27).

Hiperinsülinemi ve hiperleptineminin aracı olduğu artmış renal sempatik sinir sistemi aktivitesi, proksimal ve distal tübülde direkt olarak sodyum reabsorpsiyonunu stimüle edebilir. Yapılan çalışmalarda hipertansif kişilerde leptin düzeyleri ile kan basıncı, VKİ ve kalp hızı arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir (28).

Aterojenik Dislipidemi

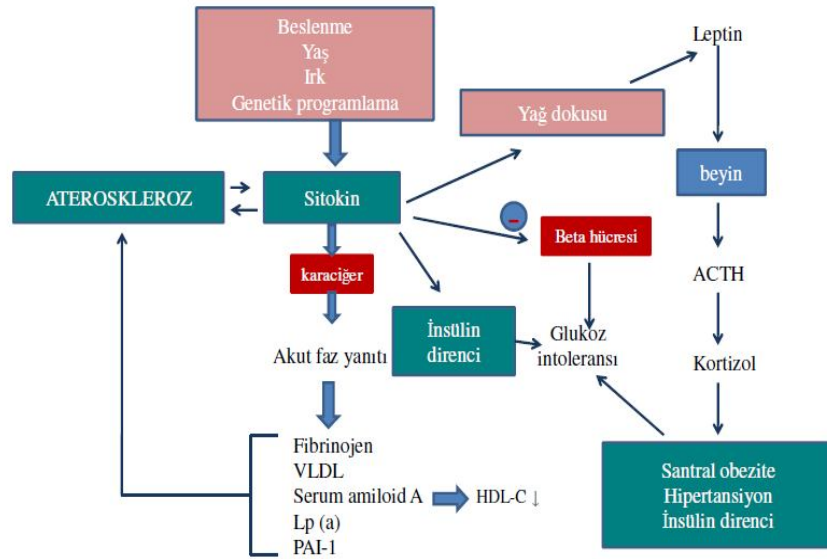
Metabolik sendromlu hastalar hiperinsülinemi ve insülin direncinin eşlik ettiği, plazma serbest yağ asitlerinin artışı, hipertrigliseridemi, apolipoprotein B (apo B) ve ‘küçük yoğun’ LDL-K (sdLDL) düzeylerinde yükseklik, özellikle HDL-2 fraksiyonunda olmak üzere HDL-K düzeylerinde düşüklük ile karakterize bir dislipidemi tablosu gösterirler (29).

Metabolik sendromda görülen bu dislipidemi tipinde temel bozukluklar ve oluşum aşamaları şunlardır (30);

1. Abdominal obez bireylerde insülin direnci varlığında Hormona Duyarlı Lipaz aktivitesi baskılanamaz.
2. Adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi salınımı olur.
3. Karaciğere fazla miktarda gelen bu yağ asitleri, trigliseridden zengin ve APO B içeren VLDL-K yapımını artırır.
4. VLDL-K, yine obezlerde aktivitesi artmış olan kolesterol ester transfer proteini(CETP) ve hepatik lipaz yoluyla aterojenik etkili küçük-yoğun LDL-K (sdLDL)’ ye dönüşür.
5. Ayrıca yine bu artmış enzim aktivitesi, anti-aterojen özellikteki HDL-2’nin katabolizmasını da hızlandırır.
6. Trigliseridden zengin HDL-K, daha çabuk yıkılmaya eğilimlidir. Bu nedenle trigliserid yüksekliği olan bireylerde HDL-K değerleri normale göre düşük bulunur.

Metabolik sendromlu bireylerde, LDL-K değerleri normal iken görülen aterosklerozun en önemli kaynağı sdLDL'dir. Bu molekül, normal LDL-K partiküllerine göre endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlı ve endotel bazal membranından daha kolay geçebildiği için daha aterojeniktir (31).

Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Metabolik sendrom ve ateroskleroz arasındaki metabolik ilişki

Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Tip 2 DM

Tip 2 DM, insülin etkinliğinde bozulma veya insülin sekresyonunda bir defekt ya da her ikisinin birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır.

Metabolik sendromda plazma glukoz değerlerinin yükselmesi, tipik olarak ileri evrelerde olur. Plazma glukoz seviyelerinde artış, bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar diyabet şeklinde olabilir. Prediyabetik dönemin tipik özelliği insülin direncinin varlığıdır (32). Bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda, MS'nin diğer bileşenlerinin normal popülasyondan 2–4 kat daha sık görüldüğü ve insülin direncinin morbidite için en kritik metabolik bozukluk olduğu anlaşılmıştır (33).

Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülinin etkilerine karşı direnç geliştirmesidir. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların

duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle iskelet kaslarında glukoz alımı azalır ve postprandial hiperglisemi ortaya çıkar (32). İskelet kasında insüline direnç postreseptör düzeyde olur. Hücre içinde insülin sinyalinin tüm iletim mekanizmaları ve diyabette hangi düzeyde ne tür bir bozukluk olduğu günümüzde halen tam olarak bilinmemektedir. İnsülinin kas hücresindeki en önemli görevi glukoz taşıyıcılarından biri olan ve iskelet kasında fazla miktarda bulunan GLUT-4 üzerinedir. GLUT-4 hücre içinden hücre membranına transloke olur, ortamdaki glukozu alıp hücre içine sokar. Hücre içine yeterli sinyali gönderemeyen insülin, gerekli miktarda GLUT-4 translokasyonunu da sağlayamaz. Dolayısı ile kapillerlerdeki glukoz yeterli miktarda hücre içine giremez (34).

Endotel Disfonksiyonu

Abdominal obezite; yağ dokusu kökenli metabolik ürünler, hormonlar ve sitokinler aracılığı ile bazı uygunsuz kardiyovasküler, renal, metabolik, protrombotik ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir. Bu yanıtlar tek başlarına ve kombine olarak insülin direnci ve endotel disfonksiyonuna yol açarak KVH riskini arttırmaları (35).

Endotel disfonksiyonu, vazokonstriktörler ve vazodilatatörler, büyüme uyarıcı ve baskılayan faktörler, proaterojenik ve antiaterojenik faktörler, prokoagulan ve antikoagulan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir. KVH risk faktörlerine sahip bireylerde, hastalık başlamadan önce endotel disfonksiyonu bulunduğu ve bunun da ateroskleroz gelişiminde erken ve önemli bir safha olduğunu kabul edilmektedir (32).

Hücresel düzeyde, insülin ile uyarılmış glukoz alımı ve NO üretimi fosfatidilinositol-3 kinaz (PI-3k) yolağı üzerinden gerçekleşir ve bu yolak vasküler endotelde NO sentazın aktivitesini artırır. İnsülin direnci ve tip 2 DM olan kişilerin iskelet kasında PI-3k yolağının baskılandığı gösterilmiştir (36). Hiperinsülinemik, insülin direnci durumunda, vasküler düz kas hücre fonksiyonları uyarılmakta ve NO üretiminin azalması ile endotel hücresinde denge proaterojenik yöne kaymaktadır (37).

Endotelin-1 insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan potent vazokonstriktör bir peptittir. Hiperinsülineminin endotel hücrelerinde endotelin-1 üretimini uyarıp PI-3k yolağını baskılayarak insülin

direncini daha da arttırdığını, NO ile yarışarak ve süperoksit üretimini arttırarak endotel disfonksiyonunu tetiklediğini düşündüren çalışmalar vardır (36).

Hiperkoagülabilité

Metabolik sendrom, artmış pıhtılaşma faktör düzeyleri [doku faktörü, faktör VII (FVII) ve fibrinojen] ve fibrinolitik yolakların inhibisyonu [artmış plazminojen inhibitörü-1 (PAI-1) ve azalmış doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesi] ile karakterizedir. Aynı zamanda, endotel disfonksiyonu ve dislipideminin varlığı trombosit agregasyonunu tetiklemekte, dolayısıyla hem arteriyel hem de venöz sistemde trombotik olay riski daha da artmaktadır (36).

İnsülin direnci, dislipidemi, HT gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge, inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü(t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve t-PA ve u-PA(ürokinaz plazminojen aktivatörü)'yı inhibe eden PAI-1 seviyeleri ise artar. PAI-1, karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenir. Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar. Yüksek PAI-1 düzeyleri, dislipidemi, HT ve hiperinsülinemi ile de ilişkili olup KVH riskinde artışa işaret eder (32,35).

Proinflamatuvar Durum

Metabolik sendromun düşük dereceli sistemik bir inflamatuvar süreç olduğuna ve immün sistemi aktive ettiğine dair ipuçları bulunmaktadır. İnflamasyon, doku hasarına karşı bölgesel koruyucu bir cevap oluşturarak IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinler ile akut faz proteinleri olan CRP, kompleman, serum amiloid A, alfa-1 asit glikoprotein, haptoglobin ve fibrinojenin sentezini uyarır. Endotel aktivasyonu veya endotel disfonksiyonu ile hücre adezyon molekülü artar, monosit kemotaksisi ve subendotelyal bölgeye geçişi artar, endotelyal NO sentezi azalır. İnflamasyonun mu süreci başlattığı yoksa inflamasyonun insülin direnci ile ortaya çıkan endotel hasarının bir sonucu mu olduğu henüz net değildir (38).

2.2. Osteoporoz

2.2.1. Osteoporoz Tarihçesi

Osteoporoz ilk olarak 1829'da Jean Georges Lobstein tarafından 'porous bone' (gözeli kemik) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Albright tarafından 1948'de 'too little bone in bone' (kemik içinde çok az kemik) tanımlaması yapılmıştır (39).

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. *National Institute of Health* (NIH) ise OP'yi, bireyi artmış kırık riskine yatkın kılan, azalmış kemik gücü ile karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlamıştır (40).

2.2.2. Osteoporoz Tanımı

1996 yılında Amsterdam'daki Dünya OP Kongresi sonunda yapılan konsensusta, WHO'ya göre ve son yıllarda yapılan konsensüslerle göre OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (Tablo 2.6) (41).

Tablo 2.6. WHO'ya göre osteoporoz tanı kriterleri (41).

Tanı	
Normal	T skoru > -1
Osteopeni	T skoru < -1 veya > -2,5
Osteoporoz	T skoru < -2,5
Yerleşmiş Osteoporoz	T skoru < 2,5 ve bir veya birden fazla frajilite kırığı varlığı

2.2.3. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporozun farklı şekillerde sınıflandırılmasını yapmak mümkündür (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Osteoporoz sınıflaması (39).

<p>Yaşa Göre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Juvenil • Yetişkin • Senil <p>Lokalizasyona göre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genel • Lokal 	<p>Etiyolojiye Göre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Birincil (Primer) • İkincil (Sekonder) <p>Histolojik Görünüme Göre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hızlı kemik döngülü • Yavaş döngülü <p>Tutulmuş Kemik Dokuya Göre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trabeküler • Kortikal
--	--

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma, etiyolojik faktörlere göre yapılan sınıflandırmadır (Tablo 2.8.).

Tablo 2.8. Osteoporozda etiyolojiye göre sınıflama (42).

I. Primer Osteoporoz	
<ul style="list-style-type: none"> • Tip 1 (postmenopozal) • Tip 2 (senil) • İdiyopatik (juvenil tip, adult tip) 	
II. Sekonder Osteoporoz	
<p>1. Endokrin Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadizm • Hipertiroidi • Cushing hastalığı • Hiperparatiroidi • Diabetes Mellitus <p>2. Gastrointestinal nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subtotal gastrektomi • Kronik obstrüktif sarılık • Malabsorbsiyon • Ağır malnütrisyon <p>3. Bağ dokusu hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Romatoid artrit • Osteogenezis imperfekta • Marfan /Ehler Danlos sendromu • Homosistinüri 	<p>4. Diyetle ilgili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diyetle kalsiyum azlığı • Artmış protein tüketimi <p>5. Malign hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multipl miyelom • Lenfoma • Yaygın karsinom • Sistemik mastositozis • Lösemi <p>6. İlaç kullanımı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Antikonvülzanlar • Glukokortikoidler • Metotreksat <p>7. İmmobilizasyon</p> <p>8. Diğer (Sigara, KOAH, Alkolizm, Skorbüt)</p>

Riggs ve Melton primer osteoporoz sınıflamasını modifiye etmiştir (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. Riggs ve Melton sınıflaması (39).

<p>Tip I OP (Postmenopozal Osteoporoz)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 yaşın altında oluşur. • El bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. <p>Tip 2 OP (Senil Osteoporoz)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 yaş üzerinde görülür. • Kalça kırıkları ile karakterizedir.

Tip I Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz, PMO)

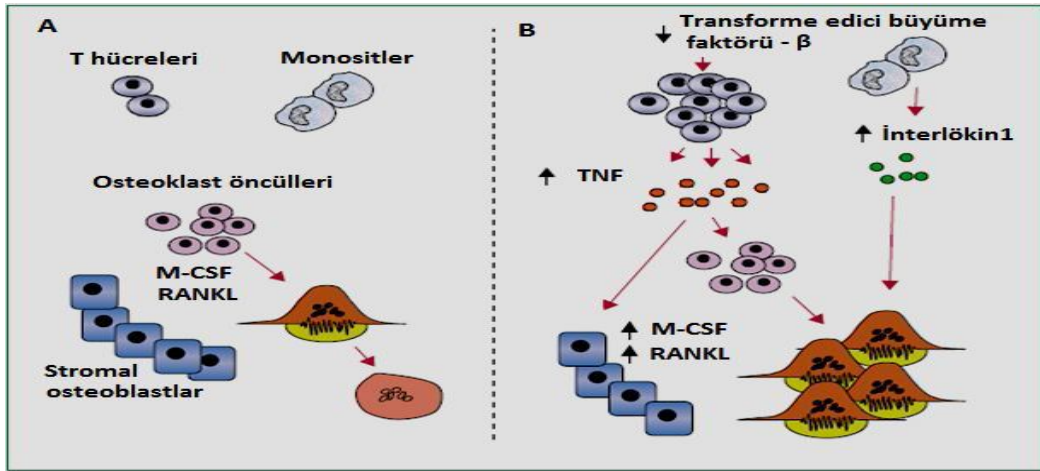
Osteoporozun en sık görülen tipidir ve 51-75 yaş arası kadınlarda over fonksiyonlarının azalması sonrasında ortaya çıkar. Tüm kadınların yaklaşık %30'unda menopoz sonrasında OP görülür (43). Östrojen eksikliği, IL-1 ve TNF üretiminin artışına yol açar. IL-1 ve TNF tarafından stimüle edilen stromal hücreler ve preosteoblastlar çok sayıda faktör salgırlar. Bunlar arasında IL-6, M-CSF, TGF- β ve nükleer faktör kappa β ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) vardır. Bu faktörlerin tümü osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonunu veya osteoklastogenezisi stimüle edebilir. Osteoklastogenezis, reseptörü RANK'a bağlı RANKL tarafından desteklenir. Östrojen eksikliği RANKL için tuzak reseptörü olan osteoprotegerin (OPG) düzeylerini azaltır. OPG'nin düşük düzeyleri daha fazla RANKL-RANK bağlantısına neden olur. Osteoklast apoptozisi M-CSF, IL-1, TNF, IL-6 ve RANKL tarafından inhibe edilir, bu da osteoklastların yaşam sürelerinin uzamasına yol açar. Östrojen eksikliği aynı zamanda osteoblastogenezisin artmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kışalmasına yol açabilir. Bunun sonucunda PMO'nun kemik üzerine net etkisi kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır (44) (Şekil 2.6).

Menopoz döneminde kemik kaybı ile bağlantılı faktörlerden bir diğeri diyetle alınan kalsiyumdur. PMO'da östrojen eksikliği ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonlarını artırır, paratiroid hormon ve kalsitriole (Vitamin D'nin en önemli aktif metaboliti) etki ederek renal kalsiyum absorpsiyonunu baskılar. Aynı

zamanda bağırsaklarda düşük kalsiyum absorpsiyonu ve yüksek renal kalsiyum atılımı gerçekleşir. Diyetle kalsiyum alımının azlığı kemik kaybının ilerlemesine yol açar. Vitamin D eksikliği ve Vitamin D'yi aktive eden güneş ışığına az maruziyet de PMO'da önemli rol oynar. Sonuç olarak PMO'da özellikle vertebralardaki trabeküler kemikte ve kalça kemiklerinde rezorpsiyon artar ve bu bölgelerde kırık riskini artırır (45).

Tip 2 Osteoporoz (Senil Osteoporoz)

Senil OP, kemiğin osteoblastik aktivitesindeki yetersizlik ile kemik yapımında ve KMY'de azalma sonucu gelişmektedir. Yaşa bağlı olarak kalsiyumun diyetle alımında ve absorpsiyonunda azalma kemik kaybına katkıda bulunur. Yaşlanma ile birlikte D vitamini alımı ve sentezi de azalır. Yaşlılarda D vitamini ve kan kalsiyum düzeylerinin azalmasına bağlı olarak gelişen ikincil hiperparatiroidizm de kemik döngüsünün artmasına ve kemik kaybına neden olur (46).



Şekil 2.6. A. Östrojen düzeylerinin yeterli olduğu durumlarda osteoklastogenezisin sınırlandırılması. B. Östrojen eksikliğinde osteoklast aktivasyonu (44).

Tablo 2.10. Tip I ve Tip 2 osteoporoz karşılaştırılması (45).

	Tip 1 Osteoporoz	Tip 2 Osteoporoz
<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Kadın:Erkek • Tutulan kemik • Kırık lokalizasyonu • Etyopatogenezi • Kemik kayıp hızı • PTH fonksiyon • Kalsiyum emilimi • 25(OH)D→1,25(OH)2D metabolizması 	51-75 6:1 Trabeküler Vertebra, el bileği Östrojen↓ Hızlı Azalmış Azalmış İkincil Azalmış	75 yaş ↑ 2:1 Kortikal+ trabeküler Kalça, pelvis, tibia Yaşlanma, İkincil hiperparatiroidi Hızlı değil Artmış Azalmış Birincil azalmış

2.2.4. Osteoporoz Epidemiyolojisi

Dünya çapında yaklaşık 200 milyon kadının OP'si vardır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar daha çok kırıklar üzerine yoğunlaşmıştır (47). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 2000 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde OP'ye bağlı 9 milyon kırık gelişmiştir. Bu kırıkların 1,6 milyonu kalçada, 1,7 milyonu ön kolda ve 1,4 milyonu klinik olarak vertebral bölgede gelişmiştir (48). OP'ye bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir. Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşırken, %10-20 oranında meydana gelen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir (49).

2.2.5. Osteoporoz ve Osteoporotik Kırıklar için Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önenebilir. Bu risk faktörleri; Kanada Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre majör ve minör risk faktörleri olarak ayrılmıştır. Bu sınıflama OP tanısında ve tedavi protokollerinde önem taşımaktadır (Tablo 2.11).

Tablo 2.11. Kanada Rehberi'ne göre osteoporoz risk faktörleri (50).

Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> • 65 yaş üstünde olmak • Vertebral kompresyon fraktürü • 40 yaş üzerinde fragil kırık • Ailede osteoporotik kırık hikayesi • Uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımı • Malabsorbsiyon sendromu • Primer hiperparatiroidizm • Düşme öyküsü • X-ray ile saptanan osteopeni • Hipogonadizm • Erken menopoz (45 yaş altında) 	<ul style="list-style-type: none"> • Romatoid artrit • Geçmişte klinik hipertiroidizm • Kronik antikonvülzan kullanımı • Kalsiyumdan fakir beslenme • Sigara kullanımı • Aşırı alkol alımı • Aşırı kahve tüketimi • Düşük vücut ağırlığı (<57 kg) • Vücut ağırlığının % 10'undan fazla kilo kaybı • Kronik heparin tedavisi

WHO tarafından 10 yıllık olası majör osteoporotik kırık (kalça, omuz, el bileği ve klinik vertebral kırık) riskini değerlendirmek için FRAX[®] (WHO Fracture Risk Assessment Tool) yöntemi geliştirilmiştir. Yöntem bireylerde var olan risk faktörleri ve femur boynu KMY değerlerini esas almaktadır. Etnik ve demografik verilere göre bazı ülke normları belirlenmiştir. Türkiye de bu ülkeler arasında yer almaktadır (Tablo 2.12) (51).

Tablo 2.12. FRAX[®]'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Cinsiyet • Boy • Vücut ağırlığı • Düşük femur boynu KMY'si • Daha önce fragilite kırığı varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Ailede kalça kırığı öyküsü • Uzun süre glukokortikoid kullanımı • Romatoid artrit • Sekonder osteoporozun diğer nedenleri • Günlük 2 üniteden fazla alkol alımı • Sigara kullanımı
--	---

2.2.6. Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz, genellikle 'sessiz hırsız' olarak tanımlanır ve kırık oluşmadığı sürece semptomsuzdur. OP trabeküler kemik kaybı %30-40'a ulaşana kadar sessiz

seyreder. OP’de en sık klinik bulgular; ağrı, boy kısalması, spinal deformiteler ve kırıklardır (Tablo 2.13).

Tablo 2.13. Osteoporozda oluşan semptomlar ve klinik bulgular (52).

<ul style="list-style-type: none"> • Kemiklerde ağrı ve hassasiyet • Vertebra, kalça ve ön kol kırıkları • Dorsal kifoz artışı • Boy kısalması • Karın bombeleşmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyovasküler performansta düşüş • Gastrointestinal yakınmalar • Vücut imajında bozulma • Düşme korkusu, emosyonel bozukluklar gibi psikolojik yakınmalar
--	--

Osteoporozda gelişen kırıklar sıklıkla atravmatik, düşük enerjili veya frajilite kırıklarıdır. Kırıkların sıklıkla orta torasik, alt torasik ve lomber vertebralarda meydana gelmesi ile aksial iskelet yaygın olarak tutulmaktadır (52).

2.2.7. Osteoporoz Tanısı ve İzleminde Kullanılan Yöntemler

Osteoporozun tanısında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayenesiyle birlikte biyokimyasal incelemeler, kemik biyopsisi ve kemik mineral dansitesi önemlidir.

A. Osteoporozda Laboratuvar Tetkikleri

Primer ve sekonder OP ayırımı için geniş klinik ve laboratuvar ayırıcı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Hemoglobin, lökosit ve lökosit formülü, sedimentasyon hızı gibi tetkikler özellikle hematolojik maligniteleri elimine etmek için gereklidir. Tam idrar tahlili, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, intakt PTH, açlık kan şekeri, kreatinin, AST, ALT, serum 25-OH vitamin D3, TSH, serbest T4 düzeylerinin ve premenopozal kadın ve erkeklerde LH, FSH, prolaktin, plazma testosteron veya östradiol düzeyleri, serbest idrar kortizolü, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve sodyum miktar tayini yapılabilir. Klinik bulguların gerektirdiği durumlarda homosistein, idrarda Bence Jones proteinürisi, anti-gliadin antikolları ve son olarak da kemik biyopsisi ve/veya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

İdrarda Kalsiyum Düzeyi

İdrarla kalsiyum atılımının değerlendirilmesinin 24 saatlik idrarda yapılması önerilmektedir. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı da kullanılmaktadır. İdrarla atılan kalsiyum normalde günlük 4 mg/kg'ı geçmemelidir. Diyete bağlı olarak değişmekle beraber, kadınlarda günlük 250 mg, erkeklerde ise 300 mg üzeri kalsiyum genellikle patolojik kabul edilir. Kalsiyum/kreatinin oranı ise normalde 0,30'dan az olmalıdır. Primer OP'de, idrar kalsiyum değerleri genellikle normal sınırlardadır. Ancak immobilizasyon, hipertiroidi, hiperparatiroidi, kortikosteroid tedavisi gibi sekonder OP'de değerler değişmektedir. 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı normal, açlık idrar kalsiyum atılımı yüksek ise kemik rezorpsiyonunda artış akla gelmelidir. Her ikisinin de normalden fazla olması ise ya masif artmış kemik yıkımını ya da bağırsak absorpsiyonundaki artışı düşündürür. Gerek 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, gerekse sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranlarının saptanması, kemik yıkımının artışında kullanılan yararlı ve ucuz yöntemler olmasına karşın yeterince sensitif değildir (53).

Serum Kalsiyum ve Fosfor Düzeyleri

Serumda kalsiyum üç şekilde bulunur: % 40'ı proteine bağlı, % 48'i iyonize ve % 12'si kompleks şeklindedir. Klinik değerlendirmede genelde total kalsiyum miktarı kullanılır. Normal total serum konsantrasyonu yaklaşık 8,6-10,6 mg/dl'dir. Bu konsantrasyon erkekte ilerleyen yaşla birlikte azalırken, kadında yaşla ilgili bir değişim görülmemiştir. Primer OP'li hastalarda serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normal iken sekonder OP'de değişir (54).

Serum Parathormon Düzeyi

Böbrekte kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu arttırırken, fosfatın reabsorpsiyonunu baskılar ve aynı zamanda kalsitriol yapımından sorumlu olan alfa-1 hidroksilaz enzimini stimüle eder. Osteoporotik kadınlarda PTH düzeyleri normal, düşük veya yüksek olabilir. Kırıkları olan postmenopozal kadınlarda PTH düzeylerinin normal yaşlılarına göre daha düşük olduğu yayınlanmıştır. Östrojen yetersizliği, kemiği PTH'ya daha duyarlı kılmaktadır. Östrojen yetersizliğine bağlı

OP'de PTH düzeyi normaldir. Serum kalsiyum ve PTH düzeyi yüksek olan osteoporotik hastalar primer hiperparatiroidi yönünden araştırılmalıdır (55).

Kemik Döngüsü Belirteçleri

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri; 'kemik yapım ve yıkım belirteçleri' olarak adlandırılır (Tablo 2.14).

Biyokimyasal belirteçlerin kullanım amaçları;

- Osteoporotik kırık riskini değerlendirmek, hızlı kemik kaybını tanımak,
- Diğer metabolik kemik hastalıklarının tanısını koymak,
- Tedavi amacını seçmeye yardımcı olmak,
- Tedavi etkinliğini KMY'den erken dönemde takip etmek (3 aylık sonuçlar anlamlı) olarak sayılabilir.

Biyokimyasal belirteçlerin analitik ve biyolojik varyasyonlarının yanıltıcı sonuçlar verebildiği unutulmamalıdır (56).

Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik formasyon göstergeleri, osteoblast gelişiminin farklı dönemlerinde aktif osteoblastlar tarafından doğrudan veya dolaylı olarak sentezlenen ürünlerdir (57).

Total ve Kemige Spesifik Alkalen Fosfataz (tALP, kALP)

Alkalen fosfataz, kemikte osteoblastlarda, karaciğer, barsak, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim ailesidir. Karaciğer fonksiyonları normal olan yetişkinlerde total ALP'nin yaklaşık %50'si karaciğerden, kalan %50'si ise kemikten kaynaklanır. Kemik dışı hastalıklarda özellikle karaciğer ve safra bozukluklarında tALP aktivitesi yükselir. Serum tALP düzeyleri primer OP'nin tanı ve takibi için hassas bir belirleyici değildir (58,59). Ancak kALP aktivitesi en sık kullanılan kemik yapımı belirleyicilerindendir. kALP, osteoblastların membranında lokalize bir enzimdir ve osteoblastlardan salgılanarak dolaşıma katılır. OP'li hastalarda ALP aktivitesi çeşitli nedenlerle artabilir. Menopozdan hemen sonraki dönemde kemik

döngüsündeki genel artış nedeni ile serum ALP düzeyi normalin iki katına kadar yükselebilir. Aktivitede benzer artışlar; hiperparatiroidi, tirotoksikoz gibi sekonder OP'ye yol açan hastalıklarda da görülebilir. ALP'nin yarı ömrünün 1-2 gün gibi uzun olması nedeniyle çok az diurnal değişimi vardır (60).

Tablo 2.14. Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri (44).

Yapım Belirteçleri
<ul style="list-style-type: none"> • Serum total alkale fosfataz (tALP) • Kemige spesifik alkale fosfataz (kALP) • Serum Osteokalsin (OC) • Serum Osteonektin • Serum tip I prokollajen karboksi-terminal propeptid (PICP) • Serum tip I prokollajen amino-terminal propeptid (PINP)
Yıkım Belirteçleri
<ul style="list-style-type: none"> • Serum tartarata rezistan asit fosfataz 5b (TRACP5b) • Serum tip 1 kollajen karboksi-terminal çapraz bağı telopeptid (CTX=ICTP) • Serum tip 1 kollajen amino-terminal çapraz bağı telopeptid (NTX=ICNP) • İdrar Hidroksiprolin (HOP) • İdrar Piridinolin (PD) • İdrar Deoksipiridinolin (DPD) • İdrar Hidroksilizin glukozidleri • Serum Kemik Siyaloprotein (KSP) = (Osteopontin) • 24 saatlik idrar kalsiyumu

Osteokalsin (OC)

Kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden biridir ve osteoblastlar tarafından sentezlenir. Osteoblastlar tarafından OC'nin sentezi, γ -karboksile glutamik asit (Gla) kalıntısının oluşumu için Vitamin K'yı ve üretimin uyarılması için vitamin D3'ü gerektirir. Yeni sentezlenen OC dolaşıma sekrete edilir ve geri kalanı kemik matriksinde tutulur. Vitamin K'ya bağı karboksilasyonu ile 17, 21 ve 24. pozisyonlardaki glutamat (Glu) kalıntılarından Gla rezidüleri oluşur. Bu

modifikasyon konformasyonel değişime neden olur ve böylece proteinin α -helikal yapıları daha stabil hale gelir. Kalsiyum ve hidroksiapatit için yüksek affiniteyi sağlar. Serum OC'si yaşa bağlı olarak menopozdan sonra kemik dönüşümündeki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. OC diurnal bir ritim gösterir ve dolaşımdaki ömrü oldukça kısadır. OC ve ALP osteoblastların ürünleri olmasına rağmen konsantrasyonları her zaman birbirine paralel değildir. Bunun nedeninin, her iki parametrenin osteoblastlarda değişik metabolizmalara sahip olmalarından kaynaklanmaktadır (61).

Osteonektin

Kollajen olmayan kemik proteinlerinden osteonektin, osteoblastlar tarafından salgılanan kemik proteindir ve kemik yapım belirteçlerindedir. Ancak bu belirteç trombosit yapısında da bulunduğundan serum seviyeleri etkilenebilmektedir (62).

Prokollajen Tip I Propeptidleri (PICP; PINP)

Tip I kollajen kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak % 90'ını oluşturur. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde prokollajen peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptidler; prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP) ve aminoterminal propeptid (PINP) olarak bilinirler ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler. PICP, kemik yapımının biyokimyasal belirleyicisi olarak kullanılmakla birlikte; deri, tendon ve dişler gibi diğer dokularda da değişen miktarlarda oluşması nedeni ile kemik yapımının spesifik belirleyicisi olarak kabul edilmemektedir (62). PINP'nin PICP'ye kıyasla sirkadiyen ritmden ve dolaşımdaki seviyelerinin gıda alımından etkilenmemesi, oda ısısında stabil olması gibi avantajları vardır (63).

Kemik Yıkım Belirteçleri

Osteoklast aktivasyonunun son ürünü olarak kan dolaşımına salınırlar ve büyük oranda renal atılımları gerçekleşir. Popülasyon çalışmalarında kemik yıkım belirteçlerinin kırık riski ve kemik kaybının göstergesi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (64).

Serum Tartarat Dirençli Asit Fosfataz (TRACP) Aktivitesi

Asit fosfatazlar yaygın lizozomal enzimlerdir, bununla birlikte özellikle osteoklastlardan salgılanan asit fosfatazların 5b izoformu kemik yıkım belirteci olarak kullanılmaktadır (63). Serum TRACP aktivitesinin dolaşımdaki düzeyleri elektroforetik, spektrofotometrik ve immunoassay yöntemleriyle ölçülebilir. Ancak diğer kemik yıkım belirleyicileri kadar hassas değildir (58).

Tip I Kollajen N ve C-Telopeptid Yıkım Ürünleri (NTX-1, CTX-1)

Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların yalnızca %40'ı serbest piridinyum çapraz bağları olarak salınır. Geriye kalan %60'ı peptite bağlı çapraz bağlar halindedir. Tip I kollajenin biri amino diğeri karboksi terminalinde olmak üzere iki adet çapraz bağ sentez bölgesi vardır. Tip I kollajen telopeptidlerinin idrardaki ölçümü ELİSA yöntemi ile yapılır. Son çalışmalar kemik rezorpsiyon göstergelerinden idrar NTX ve serum CTX düzeylerinin, tedavi sürecindeki değişiklikleri tespit etmede deoksipiridinolinden (DPD) daha sensitif olduğunu göstermektedir (64).

İdrar Hidroksiprolini (HOP)

İdrar HOP, kullanılan en eski kemik yıkım belirteçlerindedir. Yeni kemik yıkım belirteçlerine göre daha az spesifik olması nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır (65).

Üriner Pridinolin (PD) ve Deoksipridinolin (DPD) Düzeyleri

Matür kollajen ve elastinde, lizin ve hidroksilizin kalıntılarından oluşan indirgenmez çapraz bağlardır. PD kırıkta, kemik, ligaman ve damar yapısında bulunurken, DPD sadece kemik ve dentin yapısında yer alır. Bu nedenle DPD kemik dokular için PD'ye göre daha spesiftir (66). Kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkımıyla salınırlar. Her ikisi de henüz salınmış kollajen moleküllerinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan ve ekstraselüler matriks ile birleştiğinden kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar. Dolayısıyla sadece matür kollajen yıkımını yansıtırlar, yeni sentezlenen kollajen yıkımını göstermezler (58,61).

PD ve DPD vücutta metabolize edilmezler. Yaklaşık %40'ı serbest olarak, %50'si ise peptide bağlı olarak idrarla atılır. Belirgin diurnal değişkenlikleri vardır; idrarla atılım geceleri yükselir ve gün içinde düşüş gözlenir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirilmelidir. Ölçümleri için, HPLC ve immunokimyasal yöntemler kullanılmaktadır (61).

İdrar Hidroksilizin Glukozidler

Primer olarak kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan aminoasitlerdir. Kemik yıkımının sensitif bir göstergesi olmasına rağmen halen kullanımını yaygınlaştırmamıştır, daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır (67).

Kemik Sialoprotein II (KSP, osteopontin)

Osteopontin, mineralize dokulara spesifik kollajen olmayan bir proteindir. KSP, hidroksiapatit kristallerinin yapılımasında ve kemik mineralizasyonunun başlangıcında görevlidir (68).

B. Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri, OP'nin derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde OP tanısında kullanılan yöntemlerden kemik mineral dansitesi ölçümleri arasında altın standart olarak kabul edilen yöntem Dual Enerji X-Ray Absorptiometri (DEXA)'dir (69). Kemikğin makro ve mikro yapısal özelliklerini değerlendirmek amacıyla çeşitli görüntüleme yöntemleri de mevcuttur.

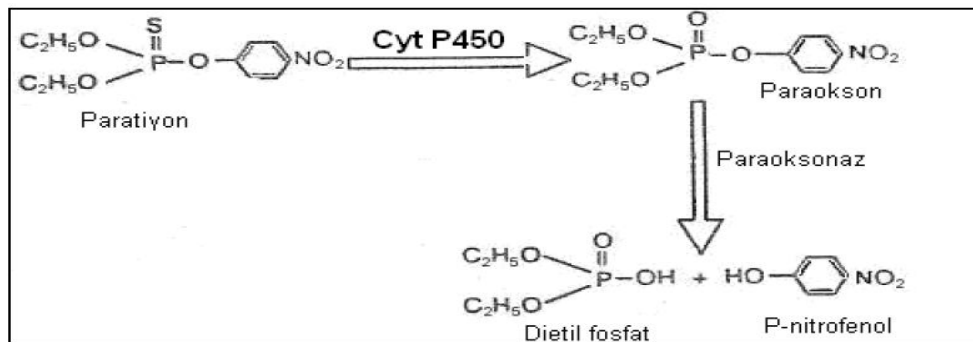
Dual Energy X-ray Absorbsiyometri (DXA, DEXA)

DEXA, OP tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir. Kısa ölçüm süresi, kolay ölçüm yapılabilmesi, düşük radyasyon dozu ve duyarlılığın yüksek olması nedeniyle DEXA, OP tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. DEXA tekniğinde maruz kalınan radyasyon miktarı direkt grafiye göre oldukça azdır. DEXA ölçümlerinde KMY birimi gr/cm^2 'dir. Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği(ISCN) 65 yaş ve üzeri tüm kadınlar ile 70 yaş üzeri tüm erkeklerde

KMY'nin değerlendirilmesini önermektedir. Bu yaş sınırının altındaki erişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda ise OP risk faktörünün varlığında inceleme yapılması önerilmektedir (70).

2.3. Paraoksonaz (PON)

Organofosfat yapıları in vivo olarak sitokrom p-450 bağımlı mikrozomal monooksijenazlar ile, oksidatif desülfürasyon tepkimesiyle, oldukça toksik oksijen analoglarına (okson) aktive olurlar (oksidatif desülfürasyon). Sonrasında ester bağı taşıyan aktif ürünler, esterazlarla hidrolize edilerek vücuttan uzaklaştırılırlar. Bu kimyasallar asetilkolinesterazın zayıf inhibitörleridir ve organofosfat zehirlenmelerinde görülen semptomlar bu inhibisyon sonucu oluşmaktadır. Vücuda alınan paratyonun enzimatik biyotransformasyonu sonucu oluşan paraokson kuvvetli bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür ve paratyon zehirlenmesi sırasında görülen kolinerjik krizden sorumludur. Paraokson sinaptik bileşelerde asetilkolin birikimine yol açarak aşırı sinir uyarısına sebep olmaktadır. Paraoksonaz, paratyonun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek paranitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar (Şekil 2.7). Bu süreç daha çok tiyonlar ve oksonları detoksifiye edebilen enzimlerin (glutasyon-S transferaz, monooksijenaz, PON1) yer aldığı karaciğerde olur ve hepatik organofosfat metabolizması detoksifikasyon yönündedir. Memelilerde hepatik detoksifikasyondan kaçan herhangi bir okson, etki edeceği hedef dokulara ulaşmadan önce kanda da serum paraoksonaz enzimi ile hidroliz edilebilir (71).

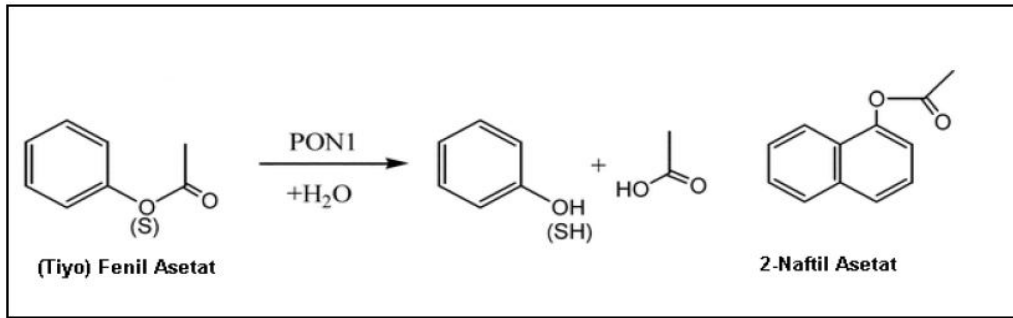


Şekil 2.7. Paraoksonun Enzimatik Hidrolizi (72)

İnsan serum paraoksonaz enzimi; paratyon, diazion ve kloropirifos gibi çok sayıda insektisit toksik okson metabolitlerini ve soman, sarin ve tabun gibi organofosfat sinir ajanlarını hidroliz edebilmektedir. İnsan sağlığı açısından organofosfatlı bileşikler terörizm tehdidi kadar bir çevresel risk de oluşturur. Paraoksonaz enziminin çok yönlü bir araştırma konusu olmasının en önemli nedenlerinden biri budur (71).

Paraoksonaz enziminin PON1 aktivitesi, substrat olarak paraokson kullanıldığında ölçülen aktivitesidir ve bu substrat enzime ismini vermiştir. PON1'in arilesteraz aktivitesi ise substrat olarak fenilasetat kullanılması ile ölçülen aktivitesidir (71) (Şekil 2.8). Paraoksonaz enzimi geniş bir substrat özgüllüğü gösterirken, fizyolojik substratı tam olarak belirlenememiştir. Ancak arilesterazın, organofosfataz ve laktonaz aktivitelere sahip olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu aktivitelerin tümünün tek bir aktif merkezde mi yoksa birden fazla aktif merkezde mi gerçekleştiği ve substrat seçiciliğinin nasıl belirlendiği de henüz tespit edilememiştir (73).

PON1 [(PON) arildialkilfosfataz, E.C.3.1.8.1.] ve arilesteraz [(ARE) E.C.1.1.2] her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılansa da, yapılan çalışmalar sonucunda, insan serumunda tek gen ürünü enzimin hem ARE hem de PON1 aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (71,73).



Şekil 2.8. Aromatik esterlerin hidrolizi (71)

2.3.1. Tarihçesi

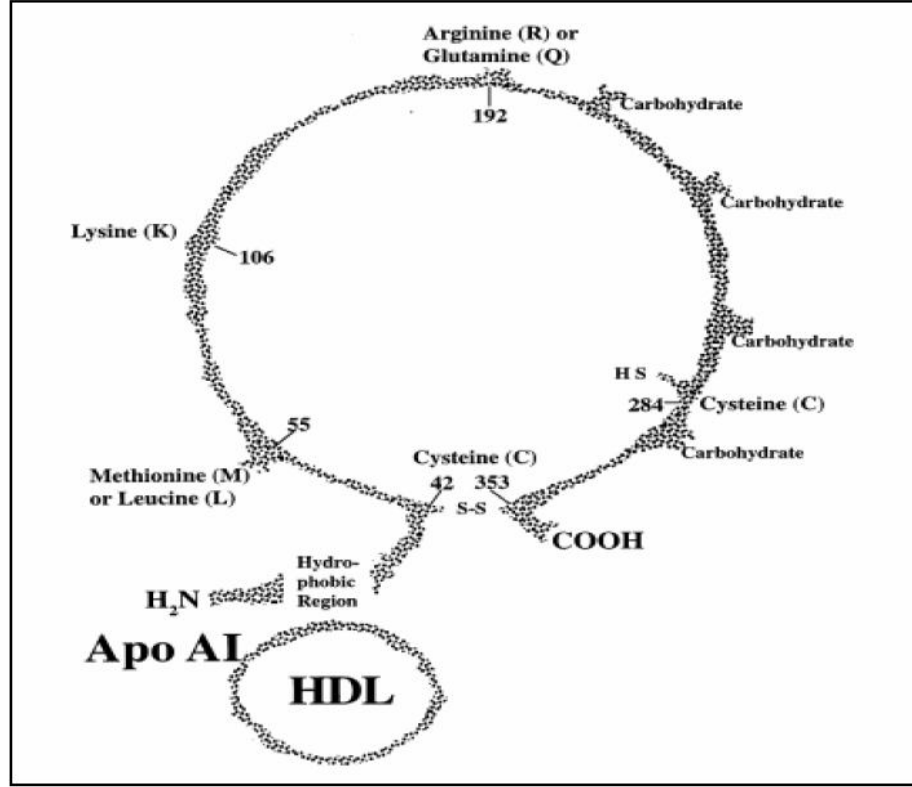
Paraoksonaz ilk kez toksikoloji alanında yapılan hayvan çalışmalarında, 1953'te Alridge tarafından, toksik olan organofosfatları hidroliz eden bir esteraz olarak tespit edilerek A-esteraz olarak isimlendirilmiştir (74). Bu enzim, insan

serumunda ilk kez 1961’de saptanmıştır. Aynı enzim 1973’te insan serumunda genetik olarak tespit edilmiştir. Koyun ve sığır üzerinde 1985’te yapılan çalışmalarla lipoprotein yapısında arilesteraz aktivitesine rastlanmış olup enzimin HDL-K’nin apoA-1 fraksiyonuyla sıkı ilişkili olabileceği belirtilmiştir (75). Bir insektisit olan paratyonun metaboliti olan ‘paraokson’u hidroliz etme özelliği, ilk olarak karakterize edildiğinden, bu enzime 1985’te “paraoksonaz” ismi verilmiştir. Paraoksona ilave olarak, PON1’in çok sayıda insektisiti hidrolize ettiği ve keza çeşitli sinir gazlarını detoksifiye ettiği gösterilmiştir. Daha sonraları PON1’in HDL-K ile ilişkili olduğu ve LDL-K oksidasyonunu geciktirdiği tespit edilmiştir. 1993-1994’de, immünoaffinite kromatografisiyle, PON1’in HDL-K’nin apoA-1 ve klusterin(apo J) komponentleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (75).

2.3.2. PON1 Enzimi

İnsan PON1 proteini 354 aminoasitten oluşan, 43 kDa molekül ağırlığında glikoprotein yapıda bir moleküldür. İzoelektrik noktası 5.1’dir. Yapısında üç karbonhidrat zinciri vardır (total ağırlığın %15.8’i). Aminoasit içeriğinde yüksek miktarda lösin bulunur, ayrıca katalitik bölgesinde üç sistein aminoasiti mevcuttur. Bunlardan 284. pozisyondaki serbest halde iken, diğer ikisi (42.-352. aminoasitler) arasında disülfid bağı bulunur (Şekil 2.9). Bu bağ ile yapı stabilize edilir (71).

PON1, pervane şeklinde yerleşmiş ve her biri 4 sıradan oluşan 6 adet β tabakadan meydana gelmiştir (Şekil 2.10). PON1’in yapısında hem stabilite hem de aktivite için iki adet kalsiyum iyonu bulunur. Yapısal kalsiyum uzaklaştırılırsa geri-dönüşümsüz denatürasyon meydana gelir. Kalsiyum iyonunun aktivitede oynadığı önemli rolden dolayı enzim aktivitesinin ölçümünde serum ya da heparinli plazma kullanılır (71,73). PON1’in organofosfat substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi kalsiyuma bağımlı iken, lipid peroksitlerin birikimini önlemede kalsiyumun gerekli olmadığı bildirilmektedir (73).PON1’in yapısında 3 tane hidrofobik heliks yapısı (H1, H2 ve H3) vardır (Şekil 2.10). H2 ve H3 hidrofobik heliksler aktif bölgede bulunmaktadır ve aktif bölge, enzimin HDL-K’ye bağlanmasında rol oynamaktadır (76).



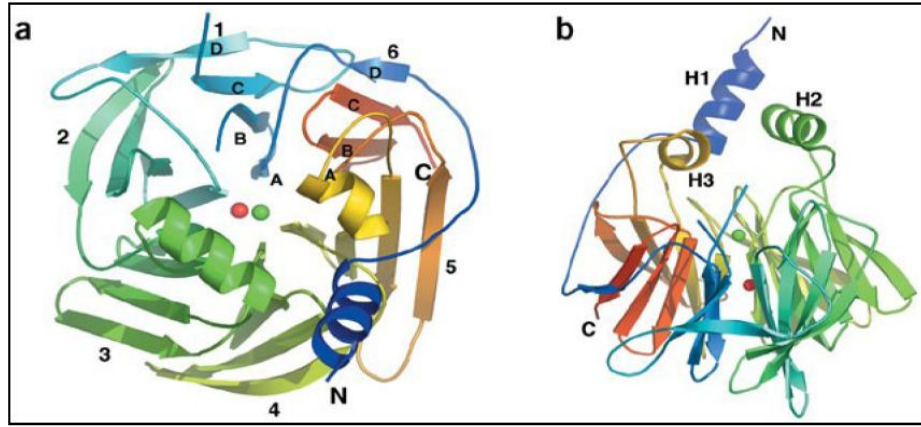
Şekil 2.9. PON1 enziminin yapısı (72)

PON1 üzerinde 4 tane potansiyel N-glikozillenme bölgesi vardır. İki tanesi (Asn 227 ve Asn 270) β -kırmalı tabakaların merkezinde, diğer ikisi yüzeye bakan bölgede (Asn 253 ve Asn 324) yer almaktadır. PON1 memeli hücrelerinde eksprese edildikten sonra bu noktalardan glikozillenir. PON ailesinin hidrolitik aktivitesi için glikozilasyon önemli değildir (76). Ancak enzimin yapısında bulunan bu karbonhidrat moleküllerinin hücre membranlarına spesifik olmayan bağlanmasında veya kararlığında ve çözünürlüğünde etkili olabileceği düşünülmektedir.

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda, q21.3 bölgesinde birbirine komşu oldukları bildirilen, PON1, PON2 ve PON3 olarak adlandırılmış, üç adet PON geni bulunur ve bu üç gen, PON gen ailesi olarak adlandırılır (73).

PON1, PON2, PON3 genlerinin ürünü olan proteinler, aminoasit dizilimi açısından birbirleriyle yaklaşık %53 homoloji göstermektedir (76). Her üç proteinin dokulardaki ekspresyonları ve dağılımları birbirinden farklıdır. PON1 proteini karaciğer ve pankreasta yüksek, beyin ve akciğerde ise az miktarda eksprese edilmektedir. Sentezlenen ve dolaşıma katılan PON1, HDL-K yapısında yer almakta

ve toksik bazı bileşiklerin metabolizmasının yanı sıra plazmada lipoproteinlerin oksidasyonunu önlemede rolü olduğu düşünülmektedir (78). PON2 proteini karaciğer, beyin, kalp, böbrek, aort düz kas hücreleri ve testis dokularında (endotel tabakasında) hücre içi protein olarak eksprese edilir, arilesteraz ve paraoksonaz aktivitesi yoktur (79). PON3 ise karaciğerde sentezlenip, serumda HDL-K ile birlikte bulunmaktadır. PON1'e göre arilesteraz aktivitesi sınırlıdır ve paraoksonaz aktivitesi yoktur ama statin gibi laktonları hidrolize edebilir (73,79).



Şekil 2.10. PON1 proteininin üç boyutlu yapısı. (a) 6'lı β pervane yapısının üstten görünümü. N, C terminali ve merkezde 2 kalsiyum iyonu (Ca1, yeşil; Ca2, kırmızı) (b) 6'lı β pervane yapısının yandan görünümü. H1, H2, H3 helikslerinin görünümü (77).

Genetik faktörler ve çeşitli çevresel faktörler PON1 ekspresyonunu ve aktivitesini etkiler. PON1 aktivitesi bireyler arası (10 kattan 40 kata kadar) ve etnik gruplar arası değişkenlik gösterir, cinsiyete bağlı değişiklik gözlenmez (80). Serum PON1 düzeyinin ve aktivitesinin bireyler arasında değişken oluşunun bir nedeni PON genindeki kodlama ve promotor bölgelerinde çok sayıda polimorfizm bulunmasıdır. Bireyler arasındaki değişkenliğin diğer sebebi beslenme şekli ve alışkanlıklardır. Sigara PON1 düzey ve aktivitesini geri dönüşümsüz olarak azaltır (81). Farelerle yapılan çalışmalarda yüksek kolesterol içeren diyetin karaciğer dokularında PON1 mRNA düzeylerini düşürdüğü izlenmiştir (82).

2.3.3. PON1 Aktivitesi ve PON1 Polimorfizmi

Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar sonucu, PON1 geninin kodlama ve promotor bölgelerinde çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Farklı etnik geçmişleri olan popülasyonlarda bu polimorfizmlerin görülme sıklığı değişir.

İlk olarak 1979'da Mallinckrodt ve arkadaşları (83) enzimin genetik polimorfizm sergilediğini ve enzim aktivitesinin trimodal dağılım gösterdiğine dikkat çekmişlerdir. Kodon 192'de adenin yerine guanin bazının geçmesi (A→G mutasyonu), proteinde glutamin (Q genotipi) yerine arjinin (R genotipi) aminoasitinin yer almasına neden olur. Bu da bireylerde yüksek enzim aktivitesine yol açar (83).

PON1, enzim aktivitesi açısından QQ (eski adlandırma AA) homozigot, QR (eski adlandırma AB) heterozigot, RR (eski adlandırma BB) homozigot şeklinde trimodal bir dağılım gösterir. R alleli proteininin paraoksonaz aktivitesi, Q allele göre 8 kat daha yüksektir. Homozigot RR bireyler yüksek aktivite gösterirken, QR heterozigot bireyler ılımlı yüksek ve QQ homozigot bireyler düşük aktivite gösterirler. Polimorfizm ARE aktivitesini etkilemez. Bu nedenle ARE aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir (84).

PON1 fenotipleri, kantitatif ve kalitatif olarak farklı özellikler gösterirler. PON1'e ait iki izoenzimin (Q ve R) tuz ve pH'a verdikleri farklı yanıtları temel alan iki fenotip tanımlanmıştır. Paraokson, Q ve R izoenzimleri için ayırt edici bir substrattır. Tuz ile stimule edilen R fenotipi paraoksona karşı daha yüksek enzim aktivitesine sahiptir. 1M NaCl varlığında paraoksonazın düşük aktiviteli formu (Q) inhibe olur, yüksek aktiviteli formun aktivitesi ise (R) aksine maksimum düzeye çıkar. Paraoksonun Q ve R izoenzimleri için ayırt edici bir substrat olmasına karşın fenilasetat ayırt edici bir substrat değildir, her iki izoenzim tarafından da benzer hızlarda hidroliz edilir. Bu nedenle, 1M NaCl varlığında ölçülen ve tuzla uyarılmış PON1 aktivitesini veren değer, fenilasetat ile ölçülen ARE aktivite değerine bölünmesi ile elde edilen oran (PON1/ARE) fenotip tanımlanmasında kullanılır (84). Türkiye'de R alleli sıklığı doğu popülasyonuna göre daha düşük olup Avrupa ırkına yakın değerler göstermektedir (72).

2.3.4. Fonksiyonel Önemi

PON1 günümüzde antioksidan ve potansiyel antiaterojenik enzim olarak kabul edilmektedir (85). PON'un HDL-K'deki varlığı, bu lipoprotein antiaterojenik etkisinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir (86). Arilesteraz/paraoksonaz aktiviteleri HDL-K'nin antioksidan özelliğinin majör belirleyicisi olarak düşünülmektedir. PON1 paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonaz aktivitelerine sahip bir enzimdir. Aromatik karboksilik asit esterlerini, organofosfatları, karbamatları ve laktonları hidrolize eder. PON1, makrofajlardan kolesterol akışını artırarak (ATP binding cassette ABCA1 transporter vasıtasıyla) LDL-K'nin lipid hidroksiperoksitler tarafından okside olmasını, oksidize-LDL-K'nin makrofajlar tarafından alınmasını, makrofaj kolesterol biyosentezini ve HDL-K'nin oksidasyonunu engeller (87). LDL-K'nin oksidasyonuna karşı olan bu koruma PON1'in spesifik oksidize fosfolipidleri, kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz etme yeteneğine bağlıdır (88). Ayrıca PON1, homosistein metaboliti olan endotele zararlı homosistein tiolaktanı metabolize eder. Bu metabolit proteinlerdeki lizin rezidüleri ile reaksiyona girerek proteinlerin normal yapısını bozar (87). Bu reaksiyon paraoksonazın laktonaz aktivitesi ile katalize olur. Laktonaz aktivitesi de antiaterojenik etkiden sorumlu olabilir. PON1, lipoproteinlerdeki lipidleri, makrofajları ve eritrositleri oksidasyondan korur. Böylece antioksidan ve antiaterojenik etki göstermiş olur (89).

2.4. Nitrik Oksit (NO)

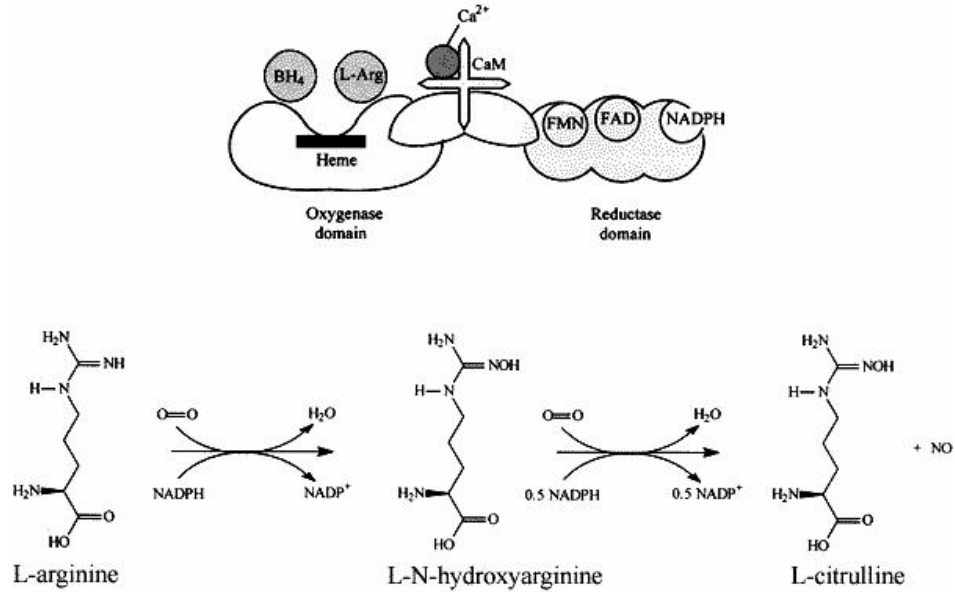
Nitrik oksit (NO), membranlardan kolayca geçebilen, hidrofobik, küçük bir molekül olup 6-30 saniye yarılanma ömrü olan bir gazdır. Pek çok hücrede nitrik oksit sentaz (NOS) enzim ailesi tarafından, endojen bir aminoasit olan L-argininin terminal guanidin grubunun NO'ya çevrilmesiyle üretilir (90). Bu reaksiyon sırasında moleküler O₂ ile kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat(NADPH), flavin adenin dinükleotid(FAD), flavin mononükleotid(FMN), tetrahydrobiopterin(BH₄) ve 'hem' kullanılır.

Nitrik oksit sentezinin iki basamağı vardır: Birinci basamak, L-argininin N^G-hidroksi-L-arginine hidrosilasyonudur. İkinci basamak ise, N^G-hidroksi-L-argininin, L-sitrülin ve NO'ya oksidasyonudur (91). Şekil-2.11'de NO'nun sentezi ve NOS'un yapısı gösterilmiştir.

Asetilkolin, histamin, trombin, serotonin, ADP, bradikinin, norepinefrin, substant P ve izoproterenol gibi çeşitli agonistler, endotelden NO sentez ve salınımını arttırabilmektedirler. Bununla birlikte, NO salınımı için en fizyolojik agonist, süregelen shear stresdir (92, 93). *In vitro* shear stres veya *in vivo* shear stres oranı, endotelial hücre yüzeyindeki kan akımı tarafından oluşturulan kuvvetin teğetsel vektörüdür. Endotelial hücrelerin shear strese maruz kalması güçlü bir fazla devam eden NO salınımında patlama ile sonuçlanır (92).

Membranları kolayca geçen NO, guanilat siklaz enzimi aracılığıyla şu etkilere yol açar;

- Vasküler düz kas hücre relaksasyonunun stimülasyonu ve vazodilatasyonu,
- Trombosit agregasyonunun inhibisyonu,
- Lökosit ve monositlerin endotele adezyonunun inhibisyonu,
- Endotel geçirgenliğinin azalması (94, 95).



Şekil 2.11. NO'nun sentezi ve NO'un yapısı.

Nitrik oksit; guanilat siklazın 'hem' bölgesine bağlanarak guanozin trifosfattan, siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini sağlar. cGMP damar düz kas hücrelerinin gevşemesine yol açan iyon kanal fonksiyonlarını modüle eder. Sitolzde Ca konsantrasyonlarını azaltarak cGMP bağımlı protein kinazları aktive

eder ve kaspaz aktivitesinin baskılanmasına yol açan bir sekonder mesajcı gibi davranır. Ayrıca NO direkt olarak vasküler düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon ve relaksasyona yol açan kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını da uyarır. Bu özelliklerinden dolayı, NO'nun antiaterojenik bir molekül olduğu kabul edilmektedir (95). NO bunların dışında nörotransmitter, immünmodülatör ve yabancı maddelere karşı sitotoksik etkiler de göstermektedir (96).

Reaksiyon sonucu oluşan NO gaz yapısında olduğu için hızla çevre hücrelere diffüzlenebilir ve etkisi yok edilene kadar sürdürebilir. Fakat fazla miktarda oluşumu dokular için toksik olduğundan hızla etkisiz hale getirilir. Kan içine salınan NO'nun büyük kısmı esas olarak eritrositler tarafından metabolize edilir. Hemoglobin ve miyoglobine bağlanan NO, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) olarak atılır (97).

Bunun yanında NO, zayıf bir oksidan veya redüktan bir bileşik olarak birçok reaksiyona katılabilecek eşlenmemiş elektron içeren serbest bir radikaldir. Fizyolojik şartlar altında NO, serbest oksijen radikali ile reaksiyona girerek, güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur (90). Peroksinitrit, hücresel proteinlerin, lipidlerin ve LDL-K partiküllerinin oksidasyonu veya direk hücre toksisitesi ile vasküler fonksiyonlar üzerine zararlı etkilere sahiptir (98). NO ile O_2^- arasındaki reaksiyon, NO'un 'hem' ile olan reaksiyonundan veya O_2^- 'in süperoksit dismutaz ile olan reaksiyonundan daha hızlıdır (99).

Nitrik oksit, sülfidril içeren proteinler ve 'hem' proteinleri ile kolaylıkla etkileşir. Proteinleri nitrozilleme yeteneğinden dolayı onların aktivitelerini ve özelliklerini değiştirebilir. Son zamanlarda, NO'nun hemoglobinin çok iyi korunan iki sülfidril grubu ile etkileştiği bulunmuştur (100).

2.4.1. Nitrik Oksit Sentaz (NOS) Enzimi

Memeli hücrelerinde NO üretimi, NOS enzim ailesi tarafından düzenlenmektedir. NOS enzimleri, sitokrom P450 redüktaz enzim ailesi ile benzerlik göstermektedir. Onlar gibi 'hem' grubu içermektedir ve sitokrom P450 için tipik olan indirgenme ve karbonmonoksit (CO) ile muamele ile 450 nm'de maksimum absorbans gösterme özelliğine sahiptirler. Saflaştırılmış NOS enziminin CO ile inhibe olduğunun gösterilmesi, reaksiyonda sitokrom P450 tipi bir 'hem'in varlığını göstermektedir (101).

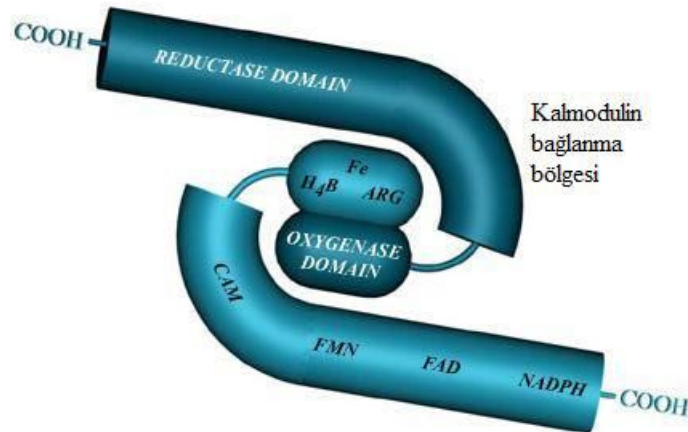
Üç farklı NOS izoformu tanımlanmış olup, bunlardan ikisi yapısal, üçüncüsü ise sitokin ve diğer bileşikler tarafından uyarılabilen formdur. NOS'un yapısal izoformlarından biri endotelial NOS (eNOS, NOS3), diğeri ise nöronal NOS (nNOS, NOS1) olarak adlandırılmıştır (90). İndüklenen izoformu (iNOS, NOS2) ise, pek çok hücrede enfeksiyon ve inflamasyon gibi anormal durumlarda uyarılır (102).

NOS'ları sentezleyen 3 gen bölgesi bulunur ve bu genler sırasıyla kromozom 12,7 ve 6'da lokalizedir (103).

Endotelial Nitrik Oksit Sentaz

İlk defa endotel hücrelerinde tanımlanmış olan eNOS aktif hale gelmek için kalsiyuma ihtiyaç duyar. Yapısal NOS'lar olan eNOS ve nNOS'un sentez süresi kısa olup, üretilen NO miktarı çok düşüktür. Bunun sebebi, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun azalmasıyla enzimin inaktif duruma geçmesidir (103).

eNOS, 134 kD'lik iki benzer monomerden oluşan bir dimerdir. eNOS monomeri, fonksiyonel olarak iki farklı bölgeye, N-terminal oksijenaz bölgesi ve C-terminal redüktaz bölgesine sahiptir. eNOS enzimi sadece dimerik formda tam olarak fonksiyoneldir (91). Redüktaz bölgesi, NADPH, FAD ve FMN flavinleri ve kalmodulin için bağlanma bölgeleri içerir. Katalitik bölge içeren N-terminal oksijenaz bölgesi, L-arjinin, BH₄ ve 'hem' için bağlanma bölgeleri içerir (Şekil 2.12). Redüktaz bölgesi, flavinlerden oksijenaz bölgesine bağlı 'hem' grubuna elektron transfer eder.



Şekil 2.12. Nitrik oksit sentazın dimerik yapısı (104).

Enzimin dimerik hale gelmesi hem molekülünün bağlanması ile başlar; 'hem'in yokluğunda enzim monomer halde kalır. Dimerik haldeki enzime BH4 bağlanabilir ve dimeri kararlı hale getirir, kararlı hale geçiş aynı zamanda çinko iyonları ile de sağlanır.

eNOS dimerinin fonksiyonel aktivitesi BH4 moleküllerinin bağlanma sayısına bağlıdır. BH4 bağlanmamış bir eNOS dimeri O_2^- üretmeye eğilimlidir, BH4 molekülünün birinin bağlanması, eNOS dimerinin NO ve O_2^- 'nin her ikisini üretme eğilimi ile sonuçlanır. Yüksek seviyede BH4 varlığı ise doymuş bir dimer oluşturarak yalnızca NO sentezleyen bir enzim oluşmasını sağlar (91).

İndüklenebilir NOS (iNOS, NOS2)

130 kDa'luk sitozolik bir enzimdir. Makrofaj, endotel hücresi, nötrofil ve düz kas hücresi gibi pek çok hücre tipinde sitokinler, endotoksin ve lipopolisakkarit gibi bakteriyel ürünlere maruziyet sonrası indüklenir. eNOS ve nNOS gibi aktivasyon için eksojen kalsiyum ve kalmoduline bağımlı olmadığı için aktivitesi uzun sürer ve fazla miktarlarda NO üretimine yol açar (105). Enzim indüklendiğinde NO üretimi saatlerce hatta günlerce sürer (106). iNOS'un kalsiyumdan bağımsız olması kalmoduline sıkıca bağlanması sebebiyledir (107). iNOS aracılığıyla üretilen NO, bakteri, parazit ve tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki yapar ve bazı DNA ve RNA virüslerinin yayılmasını önler. Bu etkilerini de, bazı enzimlerde bulunan demir gruplarını bağlayarak, çoğalmayı sağlayan ana metabolik yolları baskılayarak ve oksijenle birleşip hidrojen radikali ve antioksidanları ortaya çıkararak sağlar (103).

Makrofajlardan salınan NO, yabancı mikroorganizmalara karşı nonspesifik bir savunma yapar. Bunun yanı sıra artmış NO'nun doku tahribatı yaparak damar geçirgenliğini artırdığı ve septik şoktaki vazodilatasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NO sentezinin tamamen bozulması da inflamasyonu hızlandırmaktadır (108).

Nöronal NOS (nNOS)

160 kD'lik bir polipeptiddir ve sitokrom P450 ile %36 benzerlik göstermektedir. NADPH, FAD, FMN ve kalmodulin için bağlanma bölgesi içermektedir (108). Nöronal NOS başta beyin, spinal kord, sempatik gangliyon gibi

sinir sisteminde bulunmakla beraber, adrenal bez, uterusun epitelyal hücreleri, akciğer ve mide gibi başka dokularda da tespit edilmiştir (106).

Merkezi sinir sisteminde nöromodülatör olarak görev alır, ayrıca koku alma, görme, ağrıyı algılama ve hafıza oluşması gibi işlevlerde de rolü vardır. Periferik sinir sisteminde ise nonadrenerjik nonkolinerjik sistemde nörotransmitter olarak görev alır. Solunum fonksiyonlarında, gastrointestinal sistem motilitesinde, tüm dokuların kan basınçlarının ve kan akış hızının düzenlenmesinde rol oynar (103).

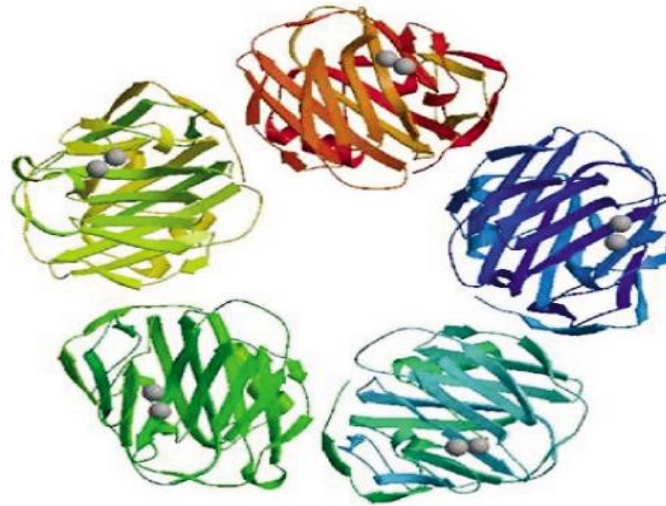
2.5. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (hsCRP)

İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Frances, akut hastalığı olan bireylerin serumlarında, *S.pneumoniae*'nin hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanıp çökelti oluşturan bir protein yapısı tanımlamışlardır. 1941'de, bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve C-reaktif protein(CRP) adı verilmiştir (109).

CRP kalsiyum bağlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentaksin ailesinin bir üyesidir. Moleküler büyüklüğü 120 kD'dir. İnsan CRP molekülü, büyüklüğü benzer beş polipeptid alt üniteden oluşur. Her bir polipeptid ünitesi 206 aminoasit kalıntısı içerir. Bu beş protomer, kovalent olmayan bağlarla halkasal biçimde bağlanarak pentamerik simetri oluştururlar. Her bir protomer iki katlı β tabakadan oluşan tipik 'lektin kıvrımı' içermektedir. İki kalsiyum iyonunun bağlandığı spirallerden oluşan ligand bağlayıcı bölüm konkav yüzde yerleşmiştir (Şekil 2.13). Diğer yüzde bir tek α heliks bulunmaktadır (110).

Sistemik inflamasyona yanıt veren duyarlı, ancak özgül olmayan bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve doku hasarının sistemik bir belirteci olarak kullanılmaktadır. İnflamatuar hastalıklarda artan ilk akut faz proteinlerinden olup aynı zamanda en dramatik düzey artışı gösterenlerden biridir (109). Serum CRP düzeyi inflamatuvar, enfeksiyöz ve neoplastik hastalıklarda hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanışlı bir biyolojik belirteçtir. Rutin olarak organik hastalıkların takibinde, enfeksiyon tedavisine yanıtın izlenmesinde, immünitesi baskılanmış hastalarda araya giren enfeksiyonların belirlenmesinde ve akut faz yanıtı olmayan ya da hafif yanıtı olan birkaç özel hastalıkta araya giren enfeksiyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır (110).

CRP, çoğunlukla IL-6'nın transkripsiyonel kontrolünde hepatositlerden salgılanmaktadır. Karaciğerde yeni CRP sentezi tek bir uyarı sonrası hızla başlar, yaklaşık altı saatte serum düzeyleri 5 mg/L üzerine çıkar ve 48 saat sonra da en yüksek düzeye yükselir. CRP; fosfotidilkolin, modifiye düşük dansiteli lipoprotein, hasarlanmış hücre zarı veya apoptotik hücreler gibi ligandlara bağlandığında; C1q ve/veya faktör H tarafından algılanır ve kompleman yolunu aktive eder (110). CRP'nin kalıtsal immünitede, proinflamatuvar patofizyolojik etkilerde ve otoimmünitenin korunmasında da rol oynadığı belirtilmektedir (110). Son yapılan çalışmalarda, CRP'nin nötrofil adezyonunda, sitokin ve NO üretiminde, aterosklerozun ilerlemesinde proaterojenik özelliklerinin olduğu da gösterilmiştir (111).



Şekil 2.13. CRP molekülünün yapısı; her bir protomerin ligand bağlayıcı yerindeki iki kalsiyum atomu ve lektin kıvrımlarını gösteren kristal yapının şerit diyagramı (110).

CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. Bu süre, sağlık ve hastalıkta sabittir. Bu nedenle dolaşımdaki CRP düzeyinin tek belirleyicisi sentez hızıdır. Sentez hızı da, CRP üretimini uyaran patolojik durumların şiddetini gösterir. Artmış üretimi yapan uyarı tümüyle bittiğinde dolaşımdaki CRP düzeyi hızla düşer, neredeyse plazmadaki CRP klirens değerine ulaşır. CRP'nin sentez hızına, duyarlılığına ve normal aralığına bakıldığında, genel toplumdaki her bir birey;

travma, inflamasyon, küçük veya subklinik inflamasyonda olabilecek nadir yükselmeler dışında sabit bir CRP düzeyine sahiptir. Serum CRP düzeylerinde mevsimsel bir değişim gözlenmemektedir. Ayrıca diurnal değişimi yoktur ve diyetten etkilenmez. CRP düzeylerinin, etnik grup ve cinsiyet farkı göstermediği de bildirilmiştir (112).

Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP), klasik CRP'den farklı bir analit izlenimi yaratmasına rağmen gerçekte farklı değildir. Kullanılan ölçüm yönteminin daha düşük düzeyleri tespit edebildiğini belirten bir ifadedir (112, 113).

hsCRP, düşük derecede sistemik inflamasyonun duyarlı bir belirteçidir. Sistemik inflamatuvar durumlar olarak bilinen akut enfeksiyonlar yanında; boy, VKİ, diyabet, sigara ve alkol tüketimi gibi faktörlerin de hsCRP düzeyini etkilediği bilinmektedir (114).

Son zamanlarda CRP ölçümünde daha duyarlı immün yöntemlerinin kullanılması ile üç farklı hastalık grubunda klinik açıdan önemli bilgiler ortaya çıkarılmıştır. Bu hastalık grupları; aterosklerotik koroner kalp hastalıkları ve komplikasyonları, osteoartrit ve neonatal enfeksiyonlardır (115).

1970'li yıllardan önce sadece kalitatif olarak sonuç veren lateks aglütinasyon yöntemleri kullanılmakta idi. Ancak bu yöntemlerle, herhangi bir düzeydeki inflamasyonun varlığı pozitif sonuç verdiği için CRP, ayırıcı tanı testi olarak kullanılamamıştır. 1980'li yıllarda otomatize nefelometrik, türbidimetrik ve floresan polarizasyon immün ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin ölçüm aralığı 3-200 mg/L arasında değişmektedir. Ancak toplumdaki serum CRP düzeylerinin %90'ı 3 mg/L'nin altında olduğundan, bu yöntemlerle ölçüm yapılamamıştır (116). Bu saptama sınırı, enfeksiyonların ve inflamatuvar hastalıkların tanı ve takibinde yeterli olsa da, koroner hastalık riskini öngörmede ve neonatal enfeksiyonların takibinde yetersiz kalmıştır (117).

İlk olarak 1997 yılında 0,1-10 mg/L ölçüm aralığına sahip olan manuel bir enzim bağlı immünosorbent test (ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) tekniği geliştirilmiştir. Bu deneylerin ticari lateks metotlarıyla iyi korelasyon gösterdiği sonraki çalışmalarda gösterilmiştir (117).

Zaman içinde hsCRP için immünokimyasal yöntemler ticari olarak geliştirilmiştir. Anti-CRP antikorlarının enzim ile işaretlenmesi (ELISA) veya

floresan bileşiklerle işaretlenmesi, monoklonal veya poliklonal antikorların polistren boncuklara yapıştırılması gibi yöntemler kullanılmıştır (118). Birçok prospektif çalışmada ve yöntem karşılaştırma deneylerinde kullanılan Dade Behring's tarafından üretilen N High Sensitivity CRP (immünonefelometrik) ölçümü referans yöntem olarak kabul edilmektedir (117). Bu yöntemin tespit limiti 0.18 mg/L dir. Yöntem IFCC standartlarına göre kalibre edilmiştir. Sık kullanılan diğer bir yöntem ise, güçlendirilmiş lateks immünotürbidimetrik yöntemidir (112).

hsCRP ölçümlerinin hepsi benzer duyarlılığa veya düşük tespit limitine sahip değildir. Klinik laboratuarlarda düşük veya yüksek düzeyleri ölçme kapasitesine sahip olan tek bir CRP kiti ile ölçüm yapılması önerilmektedir. Bu şekilde ölçüm gerçekleştirilemiyorsa, yapılan CRP ölçümleri KVH riskini belirleme amaçlı kullanılmamalıdır (119).

Günümüzde kullanılan ölçüm yöntemlerinden, ELISA'nın en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir (120). İmmünoradyometrik yöntem ile saptanabilen en düşük CRP düzeyi 0,05 mg/L, ELISA ile 0,007 mg/L dir (115, 119).

Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi ve Amerikan Kalp Cemiyeti'nin Ocak 2003 tarihli raporunda, hsCRP ölçümünün inflamasyonun sensitif göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine eklenebileceğini bildiren bir dizi klinik kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuza göre; <1 mg/L düşük, 1-3 mg/L orta ve >3 mg/L yüksek vasküler risk olarak değerlendirilmiştir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 08.03.2012 tarihli, 2012/ 24 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğine başvuran 40 yaş üstü postmenopozal 81 kadın dahil edildi. Çalışma kapsamında 4 grup oluşturuldu, bunlar:

1. Grup: Kontrol grubu (19) .
2. Grup: Osteoporozu olan hastalar (21).
3. Grup: Metabolik sendromlu hastalar (20).
4. Grup: Metabolik sendromlu ve osteoporozu olan hastalar (21).

Antihiperlipidemik, antihipertansif, antidiyabetik ilaç kullanan hastalar ve hipotiroidi nedeniyle tiroid hormon tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan; sigara kullanımı veya alkol tüketimi olan, 1 yıldan daha az bir süredir menopoza girmiş olanlar, herhangi bir organ malignitesi olan, kemoterapi/radyoterapi alan veya öyküsü bulunan, stroke veya demanstan dolayı fiziksel aktivitesi sınırlı olanlar, böbrek yetmezliği olan, glukokortikoid tedavisi alan, akut infeksiyon hastalığı veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlar gibi kemik metabolizmasını etkilediği bilinen komorbidite öyküsü olan olgular dışlandı. Kontrol grubu ise ek olarak metabolik sendrom kriterlerini karşılamayan ve osteoporozu olmayan bireyler tarafından oluşturuldu. Katılımcılara çalışmamıza dair bilgi verildi ve kendilerinden yazılı onam alındı.

Önce anamnezleri alınan katılımcıların, fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Bel çevresi ölçümü, hastalar dik pozisyonda iken en alt kosta kenarı ile iliak çıkıntı arasındaki orta mesafeden yapıldı. Ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası ile boyları (cm), bir baskül ile vücut ağırlıkları (VA, kg) ölçüldü. Bireylerin VKİ'leri (VA/boy^2) hesaplandı. Bireyler en az 5 dakika süre ile dinlendikten sonra, oturur pozisyonda sağ koldan sfingomanometre ile oskültasyon metodu ile arteriyel kan basınçları mmHg cinsinden ölçüldü.

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası ve periferik venden herhangi bir koruyucu veya antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Tam kan örnekleri alındıktan

sonraki 30 dakika içinde oda ısısında 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serumdan aynı gün açlık glukozu, HDL-K, LDL-K, TG, Ca, P, ALP, Mg, insülin, östradiol, hsCRP ve OC çalışıldı, sonra kalan serum NO, PON ve ARE çalışılmak üzere 2'e ayrılarak -80°C'de analiz yapılacak zamana kadar saklandı. Hastaların insülin direnci HOMA-IR indeksi yardımıyla belirlendi ve diğer değerler ile beraber kayıt altına alındı.

MS tanısı, NCEP-ATP III kriterlerine uygun olarak konuldu. Bu kriterlerden; [abdominal obezite (bel çevresi; erkeklerde >102, kadınlarda >88 cm), hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl), düşük HDL-K (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl), hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg), hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)] en az üçüne sahip olanlar MS olarak tanımlandı.

Katılımcıların kemik mineral yoğunluğu (KMY), kanlarının alındığı gün Hologic 4500N QDR kullanılarak dual-enerji X ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile lomber vertebralar ve femur boynu ölçümü yapıldı. Lomber omur KMY'si lomber vertebra L1-L4 ortalaması olarak alındı. Sonuçlar, santimetre kare başına gram cinsinden ifade edilmiştir. OP tanısı, WHO'nun OP tanımlamasına (T skoruna -2.5 standart sapmadan fazla olması) göre tanımlandı.

İnsülin Direncinin Belirlenmesi

İnsülin direncinin belirlenmesinde homeostaz model değerlendirmesi (HOMA) kullanıldı. HOMA-IR indeksinin hesaplanmasında şu formülden faydalanıldı:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{açlık glukozu (mmol/L)}] / 22,5$$

Glukoz ölçüm birimi mg/dL'den mmol/L'ye çevrildi.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplanması

Obezite ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanıldı. Çalışmaya alınanlarda $\text{VKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olarak, $\text{VKİ} = 18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise normal kabul edildi.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (kg/m}^2\text{)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

3.2. Yöntemler

Glukoz, HDL-K, LDL-K ve TG Roche modular cihazında enzimatik kolorimetrik yöntemle, Ca, Mg ve P kolorimetrik end-point okuma yöntemiyle, ALP enzimatik kolorimetrik ve hsCRP immünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü. İnsülin ve östradiol Siemens İmmulite 2000 cihazında kemilüminesans yöntemi ile, osteokalsin ise Roche E-170 cihazında elektrokemilüminesans yöntem ile ölçüldü.

3.2.1. Serum Nitrik Oksit (NO) Tayini

Prensip

Serum nitrit düzeyleri, Cortas ve arkadaşlarının (122) yöntemi modifiye edilerek belirlendi. Deproteinizasyon işlemi ile ortamdaki proteinler uzaklaştırıldıktan sonra ölçüm, nitratın bakır kaplı kadmiyum granülleri ile indirgenmesi ve oluşan nitritin ölçülmesi esasına dayanır.

Kullanılan Çözeltiler

Kadmiyum Granüllerinin Aktive Edilmesi

Kadmiyum granülleri 20-40 mg ağırlığında tartıldı ve küçük parçalara bölündükten sonra bir erlenmayerde 0,1 mol/L H₂SO₄ içerisinde depolandı. Kadmiyum granülleri bu şekilde 9 ay stabildir. Çalışma anında kadmiyum granülleri asitten çıkarıldı distile su içerisinde üç defa yıkandı. Granüller glisin-NaOH tamponu içindeki 5 mmol/L CuSO₄'ta iki dakika bekletildikten sonra glisin-NaOH tamponu ile üç defa yıkandı ve bakır kaplanmış granüller 10 dakika içerisinde kullanıldı.

Glisin-NaOH Tamponu

15 g glisin deiyonize suda çözüldü. 2 mol/L NaOH ile pH 9,7'ye ayarlandı ve 1L'ye tamamlandı. Bu tampon 0-8°C'de bir ay stabildir.

Sülfanilamid Çözeltisi

5 g sülfanilamid ılık 3 mol/L HCl solüsyonunun 500 ml'si içinde çözüldü, sonra hemen soğutuldu. Bu çözelti oda ısısında 1 yıl stabildir.

N-Naftiletillen Diamin Çözeltisi

50 mg N-Naftiletillen daimin (NED) 250 ml distile suda çözüldü. Bu tampon 0-8°C'de iki ay stabildir.

Standartlar

0,1 mol/L'lik stok NaNO₂ (Sodyum nitrit) çözeltisi 10 mmol/L Na₂B₄O₇ (Disodyum tetraborat) içinde çözümlenerek hazırlandı. Stok standart solüsyonu oda ısısında 9 ay stabildir. Çalışma anında standartlar, en yüksek standarttan (50µM) ½ seri dilüsyonlar hazırlandı. Total nitrit düzeyine göre standart eğrisi çizildi.

Deneyin Yapılışı

Bu çalışma 3 aşamada gerçekleşir.

1. Aşama; Deproteinizasyonu

Eppendorf tüpüne 100 µL serum ve 80 µL 75mM ZnSO₄ solüsyonu pipetlendi. 5 dakika 10000g'de santrifüj edildi. Daha sonra üzerine 120 µL 55 mM NaOH çözeltisi eklendi ve tekrar 5 dakika 10000g'de santrifüj edildi.

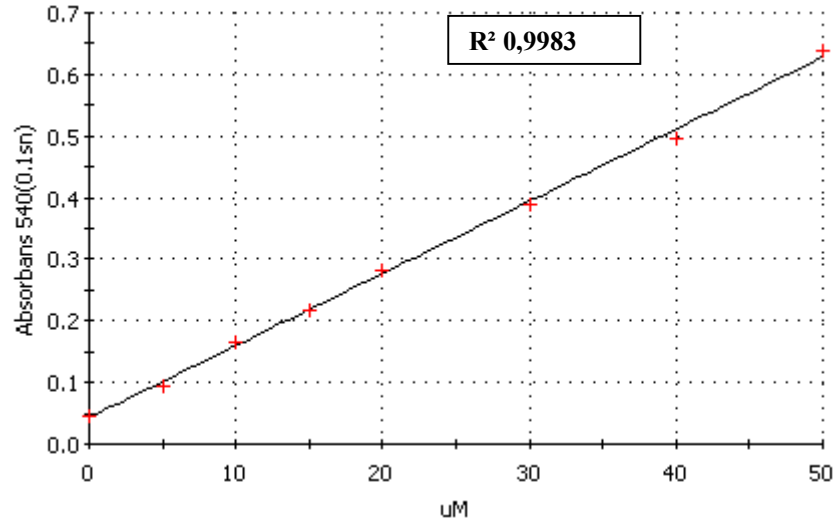
2. Aşama

Santrifüj sonucu elde edilen süpernatant numune olarak kullanıldı. Eppendorf tüpüne 210 µL süpernatant ve 70 µL glisin-NaOH tamponu pipetlendi. Aktif hale getirilmiş kadmiyum granüllerinden 2,5 -3 g her tüpe ilave edildikten sonra 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

3. Aşama; Total Nitrit Ölçümü

Standartlar, 30 µL stok standart çözeltisine 570 µL distile su ilave edilerek standart karışımı elde edildi ve bu karışımdan standart seri dilüsyonları hazırlandı.

Standartlar ve örnek tüplerinden *mikroplate*'e 100 µL numune pipetlendi. *Mikroplate*'e standartlar ve kör dahil, 50 µL NED ve 50 µL sülfanilamid ilave edildi. 5 dakika inkübasyona bırakıldı. 540 nm'de Victor X3 *mikroplate* okuyucusunda okutuldu. Total nitrit standart eğrisine göre nitrit düzeyleri belirlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Total Nitrit Absorbans Grafiği

3.2.2. PON1 Enzim Aktivitesinin Tayini

Prensip

Serum PON1 enzim aktivitesi Eckerson ve arkadaşlarının yöntemi (123) modifiye edilerek belirlendi. Serum paraoksonazı, paraoksonu (O,O-dimetil-O-p-nitrofenol fosfat) hidrolize ederek dietil fosfat ve p-nitrofenole ayırır. Oluşan p-nitrofenolün 25°C ve 405 nm'de spektrofotometrik olarak birim zamandaki absorbans değişiminin tespit edilmesi PON enzim aktivitesi ölçümünün esasını oluşturmaktadır.

Kullanılan Çözeltiler

- 100 mM Tris
- 1 mM CaCl₂
- 1 M NaCl
- 2 mM Paraokson

100 mM'lık tris/HCl tamponu (pH=8): 100 mM tris + 1 mM CaCl₂ + 1 mM NaCl 200 ml distile suda çözdürüldü. HCl ile çözeltinin pH'sı 8'e ayarlandı. Son hacim distile suyla 250 ml'ye tamamlandı.

2 mM paraokson çözeltisi; 20 µl paraokson 785 µl asetonda çözdürüldü, üzerine 12,7 ml tris/HCl tamponu eklendi ve iyice karıştırıldı. Çözelti renkli şişede taze olarak hazırlandı. Daha sonra üzerine 50 ml tris tamponu ilave edilerek paraokson reaktifi hazırlanmış oldu.

Paraoksonaz Aktivite Ölçümü

	Numune	Kör
Tris/HCl tamponu	200 µl	200 µl
Numune	10 µl	-
H ₂ O	-	10 µl
Paraokson	50 µl	50 µl

Tablodaki gibi reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra örnekler *mikroplate*'e pipetlendi. Daha sonra, sekiz kanallı ayarlanabilir *mikropipet* yardımıyla paraokson çözeltisi sırayla sekiz örnek üzerine pipetlendi. Böylece sekiz örnekte reaksiyonun aynı zamanda başlaması sağlandı. Victor X3 *mikroplate* okuyucusunda 25°C ve 405 nm'de 5 dakika boyunca absorbansları okundu. p-nitrofenolden dolayı meydana gelen dakikadaki absorbans değişimi ($\Delta A/dk$) kaydedildi.

Paraoksonaz Aktivitesinin Hesaplanması

Paraoksonaz aktivitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. Dakikada bir nmol p-nitrofenol oluşturan enzim miktarı bir ünite olarak ifade edildi.

$$U/ml \text{ (nmol/dk/ml)} = \frac{\Delta A/dk}{\epsilon} \times SF \times 10^6 \times 1/0,6$$

$\Delta A/dk$: Bir dakikadaki absorbans değişimi.

ϵ : p-nitrofenolün absorbtivite katsayısı, mevcut deney şartları için (pH=8) 17600 M⁻¹ cm⁻¹.

SF : Seyreltme Faktörü (Total hacim/numune hacmi).

10⁶ : nmol'e çevirme faktörü.

1/0,6 : Plate ışık yolunun uzunluğu.

3.2.3. Arilesteraz (ARE) Aktivitesinin Tayini

Prensip

Serum arilesteraz (ARE) aktivitesi Eckerson ve arkadaşlarının yöntemi (123) kullanılarak belirlendi. ARE aktivitesi ölçümünde substrat olarak fenilasetat kullanıldı. ARE aktivitesi ölçüm prensibi, fenilasetatın hidrolizi sonucu oluşan fenolün absorbans değişiminin 25°C ve 270 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Kullanılan Çözeltiler

- 100 mM Tris
- 1 mM CaCl₂
- Fenilasetat çözeltisi

100 mM’lık tris/HCl tamponu (pH=8): 100 mM tris + 1 mM CaCl₂ 200 ml distile suda çözdürüldü. HCl ile çözeltinin pH’sı 8’e ayarlandı. Son hacim distile suyla 250 ml’ye tamamlandı. Fenilasetat çözeltisi: 24 µl fenilasetat 15,2 ml tris/HCl tamponunda çözüldü.

ARE Aktivite Ölçümü

Serumlar 1/3 oranında dilüe edildi. 6,7 µl dilüsyonlu serum örneği + 25 µl fenilasetat çözeltisi + 1000 µl tris/HCl tamponu *mikroküvet*’e pipetlendi. 25°C ve 270 nm’de 3 dk kinetik okuma yapıldı. ARE aktivitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. Dakikada bir µmol fenol oluşturan enzim miktarı 1 ünite olarak ifade edildi.

$$U/ml \text{ (nmol/dk/ml)} = \frac{\Delta A/dk}{\epsilon} \times SF \times 10^3 \times 1$$

$\Delta A/dk$: Bir dakikadaki absorbans değişimi.

ϵ : Molar absorbtivite katsayısı, $1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} = 0.00131 \text{ } \mu\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

SF : Seyreltme Faktörü (Total hacim/numune hacmi x 3).

10^3 : nmol'e çevirme faktörü.

l : Mikroküvet ışık yolunun uzunluğu.

3.3. İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS for Windows 15.0, ve Sigmastat 3.5 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik testlerden One Way ANOVA testi kullanılmıştır. Farklı grupların belirlenmesinde Tukey ve Tamhane testleri kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Veriler Ortalama±Standart sapma (mean±SD) ve medyan (Q1 ve Q3) olarak özetlenmiştir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğine başvuran 40 yaş üstü postmenopozal 81 kadın dahil edildi. Çalışma kapsamında 4 grup oluşturuldu, bunlar:

1. Grup: Osteoporozu (OP) olan hastalar (n=21).
2. Grup: Metabolik sendromu (MS) olan hastalar (n=20).
3. Grup: Metabolik sendromu ve osteoporozu olan (MS+OP) hastalar (n=21).
4. Grup: Kontrol grubu (n=19).

Çalışma grubumuzda 16 kadında oral anti-diyabetik (OAD), 2 kadında insülin, 45 kadında anti-hipertansif ilaç, 14 kadında tiroid hormonu, 7 kadında kalsiyum, 7 kadında D vitamini ve 7 kadında bisfosfonat ilaç kullanımı mevcuttu. Kontrol grubunda 5 kadında tiroid hormonu, 3 kadında OAD ve 3 kadında anti-hipertansif ilaç kullanımı vardı.

A- Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının Demografik Bulgularının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Kontrol ve hasta gruplarının demografik bulguları istatistiksel olarak incelenmiş ve Tablo 4.1’de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol n=19	OP n=21	MS n=20	MS+OP n=21
Yaş (yıl)	55,1±6	67,5±11 a***, c**	58 ±6,8	65,5±10,2 a**, c*
Menopoz süresi (ay)	108±78	284±140 a***, c***	129±73	235±140 a**, c*
Boy (cm)	155±10,5	150±7,9	156±5,9	152±4,9
Kilo (kg)	75±13,4	54±9,4 a***	85±14,2 b***	76±12,2 b***
VKİ (kg/m ²)	30,4±5,3	24, 2±3,7 a***	34,8±6 a*, b***	32,8±5,3 b***

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri (Devam)

Bel çevresi (cm)	94,7±13,4	85,3±10,3	107±12,4 a**, b***	102,3±8,9 b***
SKB (mmHg)	118,9±13,7	120±11,4	132±16,7	135,7±22,7 a*,b*
DKB (mmHg)	75,8±10,7	74,8±9,3	85,5±13,2 b*	85,2±14 b*
Anti-hipertansif ilaç kullanımı	3/19	10/21	16/20	16/21
OAD ilaç kullanımı	3/19	1/21	8/20	4/21
İnsülin Kullanımı	0/20	0/21	1/20	1/21
OAB ve İnsülin kullanımı	0/19	0/21	2/20	2/21
Kalsiyum ilaç kullanımı	0/19	4/21	0/20	3/21
Bisfosfonat ilaç kullanımı	0/19	4/21	0/20	3/21
D vitamini ilaç kullanımı	0/19	4/21	0/20	3/21
Tiroid hormonu kullanımı	5/19	0/21	5/20	4/21

a: Kontrol grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

b: OP grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

c: MS grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

Yaş

En düşük yaş ortalaması kontrol grubuna ve en yüksek yaş ortalaması OP grubuna aitti. Kontrol grubunun yaş ortalaması, OP (p<0,001) ve MS+OP (p<0,01) grubundan anlamlı düşüktü. MS grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna benzer şekilde, OP (p<0,01) ve MS+OP (p<0,05) grubunun yaş ortalamasından anlamlı düşüktü.

Menopoz Süresi

Menopoz süresinin ortalama en yüksek değeri OP grubuna, en düşük değerleri ise kontrol grubuna aitti. Kontrol grubunun menopoz süresi ortalaması, OP ($p<0,001$) ve MS+OP ($p<0,01$) grubundan anlamlı düşüktü. MS grubunun menopoz süresi ortalaması kontrol grubuna benzer şekilde, OP ($p<0,001$) ve MS+OP ($p<0,05$) grubunun menopoz süresi ortalamasından anlamlı düşüktü.

Boy ve Kilo

Gruplar arasında anlamlı boy farkı bulunmadı ($p>0,05$). Kilosu en yüksek olan grup MS grubu iken en düşük olan grup OP grubu idi. OP grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düşük vücut ağırlığına sahipti ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

En yüksek VKİ değeri MS grubuna, en düşük VKİ değeri ise OP grubuna aitti. OP grubu ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düşük VKİ değerine sahipti ($p<0,001$). MS grubu ise ayrıca kontrol grubundan anlamlı yüksek VKİ ortalamasına sahipti ($p<0,05$).

Bel Çevresi

MS grubunun bel çevresi, kontrol ($p<0,01$) ve OP ($p<0,001$) gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti. MS+OP grubunun bel çevresi ise OP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

Sistolik Kan Basıncı (SKB)

En düşük SKB ortalaması kontrol grubuna, en yüksek SKB ortalaması MS+OP grubuna aitti. MS+OP grubunun SKB değeri, kontrol ve OP gruplarına göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$).

Diyastolik Kan Basıncı (DKB)

En düşük DKB değeri OP grubuna, en yüksek DKB değeri ise MS grubuna aitti. OP grubu, MS+OP ve MS gruplarına göre anlamlı düşük DKB'ye sahipti ($p<0,05$).

B- Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının Biyokimyasal Bulgularının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Kontrol ve hasta gruplarının biyokimyasal bulguları istatistiksel olarak incelenmiş ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının biyokimyasal bulguları

	Kontrol n=19	OP N=21	MS n=20	MS+OP n=21
Glukoz (mg/dl) ^x	93 (90-97)	88 (83-93)	93,5 (84-101)	104 (91-132) B**
Trigliserid (mg/dl) ^x	88 (76-109)	101 (79-124)	161,5 (132-208) a***, b***	152 (111-179) a***,
HDL-K (mg/dl)	59±9	60±19	48±9 a**, b*	44±6 a***, b*
LDL-K (mg/dl)	113±26	159±38 a**	151±38 a***	123±35 B**
İnsülin (µIU/ml) ^x	6,4 (4- 8,1)	2,6 (1,8-4,5)	14,8 (9,2-16) a***, b***	8,8 (5-13,8) B***
HOMA-IR ^x	1,60 (0,97-2,18)	0,46 (0,38-0,91) a***	2,95 (1,65-3,99) b***	2,45 (0,65-3,69) B***
Östradiol (pg/ml) ^{xx}	29±12,5	27,2±9,6	31,1±12,7	30,5±12,2
Kalsiyum (mg/dl)	9,5±0,4	9,5±0,6	9,6±0,4	9,4±0,6
Fosfor (mg/dl)	3,6±0,5	3,8±0,6	3,8±0,5	3,9±0,8
ALP (U/L)	203±44	210±92	204±44	199±53

Tablo 4.2. Çalışma gruplarının biyokimyasal bulguları (Devam)

Magnezyum (mmol/L)	0,82±0,1	0,86±0,1	0,8±0,1	0,78±0,1 B**
Osteokalsin (ng/ml)	23,6±8,4	28,1±16,2	21,9±8,8	17,5±7,9 B*
hsCRP (mg/L)	2,3±1,4	1,57±0,98	3,01±2,4	4,27±4,1
NO (µM)	80,27±19,3	65,69±16,5	51,49±25,3 a***	27,33±11,6 a***,b***, c***
PON (U/ml)	140,5±27,1	83,9±44,1 a***	111,5±16,9 a*, b*	132±38,3 b***
Ariesteraz (U/ml)	28,02±2,3	27,91±2,6	28,79±4,4	29,05±3,03
PON/HDL-K	2,45±0,6	1,58±1,1 a*	2,40±0,6 b*	3,04±0,98 b***

^x: Sigma Stat istatistiksel programı ile yapıldı. Medyan değerleri verildi. ^{xx}: Kruskal Wallis testi yapıldı. Diğer parametrelerin istatistiki değerlendirilmesi One Way ANOVA testi ile gerçekleştirildi.

a: Kontrol grubuna göre farklılık; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

b: OP grubuna göre farklılık; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

c: MS grubuna göre farklılık; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Glukoz

En yüksek açlık kan glukozu ortalama değerleri MS+OP grubunda, en düşük değerler ise OP grubunda elde edildi. MS+OP grubunun glukoz değerleri, OP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (p<0,01). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlam yoktu.

Trigliserid (TG)

En yüksek TG ortalama değerleri MS grubuna, en düşük değerler ise kontrol grubuna aitti. MS grubunun TG düzeyi, OP ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (p<0,001). MS+OP grubunun TG düzeyi ise kontrol grubundan anlamlı yüksekti (p<0,001).

HDL-K

En düşük HDL-K düzeyi MS+OP grubunda, en yüksek değerler ise OP grubundaydı. Kontrol grubu HDL-K düzeyleri, MS ve MS+OP gruplarından anlamlı yüksekti ($p<0,01$ ve $p<0,001$,sırasıyla). Ayrıca OP grubunun HDL-K düzeyi ise MS ve MS+OP gruplarına göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$).

LDL-K

En yüksek LDL-K düzeyi OP grubunda, en düşük LDL-K düzeyi kontrol grubunda elde edildi. Kontrol grubunun LDL-K değerleri, MS grubu ve OP grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$ ve $p<0,01$, sırasıyla). Ayrıca OP grubunun LDL-K değerleri MS+OP grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti ($p<0,01$).

Östradiol

Gruplar arasında anlamlı östradiol düzeyi farkı bulunmadı ($p>0,05$).

İnsülin

En yüksek insülin düzeyi MS grubunda, en düşük düzeyler OP grubunda belirlendi. MS grubunun insülin düzeyi ortalaması, kontrol ve OP gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MS+OP grubunun insülin düzeyi ise OP grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

HOMA-IR

En yüksek HOMA-IR düzeyi MS grubunda, en düşük düzeyler OP grubunda belirlendi. OP grubunun HOMA-IR düzeyi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kalsiyum (Ca), Fosfor (P) ve Alkalen Fosfataz (ALP)

Gruplar arasında Ca, P ve ALP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Magnezyum (Mg)

En yüksek Mg ortalama değeri OP grubunda, en düşük değeri ise MS+OP grubunda saptandı. OP grubunun Mg düzeyi, MS+OP grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,01$).

Osteokalsin (OC)

En yüksek OC ortalama değeri OP grubunda, en düşük değeri ise MS+OP grubunda saptandı. OP grubunun OC ortalaması, MS+OP grubu ortalamasından anlamlı yüksekti ($p<0,05$).

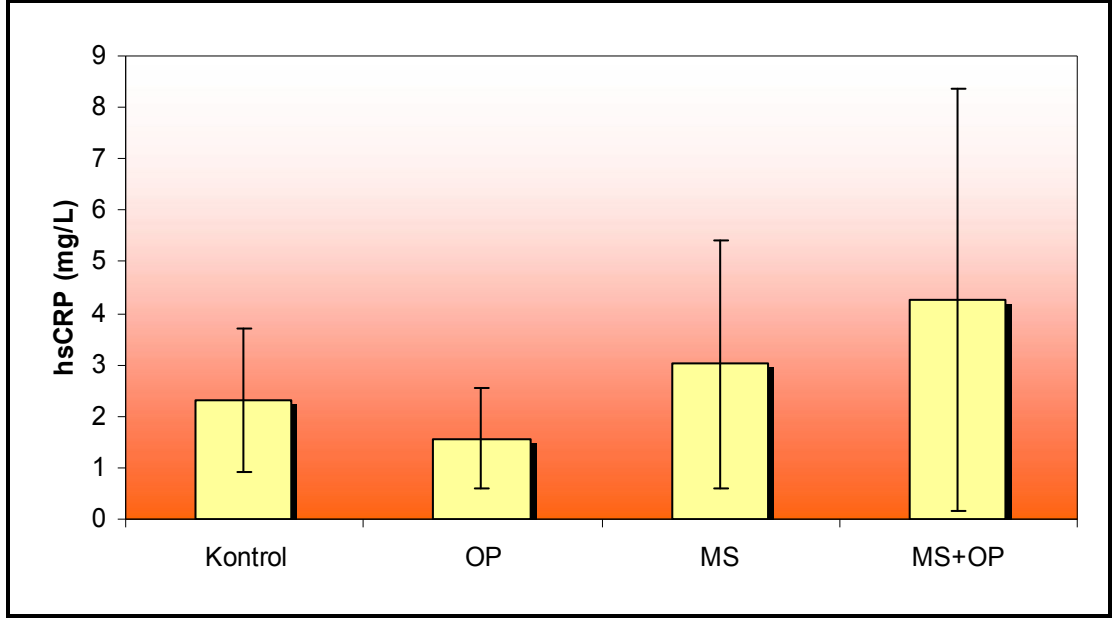
C-Kontrol Grubu ile Hasta Gruplarında hs-CRP, NO Düzeyleri, Paraoksonaz, Arilesteraz Aktivitelerinin ve PON/HDL-K Oranlarının Karşılaştırılması

Kontrol ve hasta gruplarında hsCRP düzeylerinin istatistiksel incelenmesi Tablo 4.3 ve şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının hsCRP düzeyleri

	Kontrol (n=19)	OP (n=21)	MS (n=20)	MS+OP (n=21)
hsCRP (mg/L)	2,3±1,4	1,57±0,98	3,01±2,4	4,27±4,1

Çalışma gruplarında hsCRP düzeyleri incelenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlam bulunmamıştır ($p>0,05$). En yüksek hsCRP ortalaması MS+OP grubuna aitken en düşük hsCRP ortalaması OP grubuna aitti.



Şekil 4.1. Grupların hsCRP düzeyleri

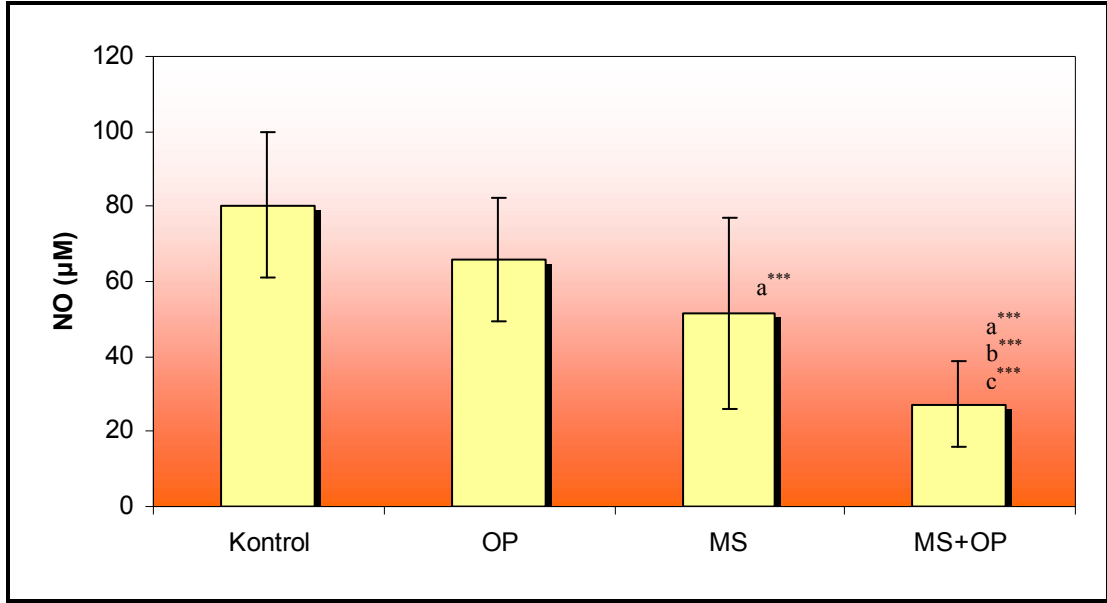
Nitrik Oksit (NO) Düzeyleri

Kontrol ve hasta gruplarında NO düzeylerinin istatistiksel incelenmesi tablo 4.4'te ve şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının NO düzeyleri

	Kontrol (n=19)	OP (n=21)	MS (n=20)	MS+OP (n=21)
NO (µM)	80,27±19,3	65,69±16,5	51,49±25,3	27,33±11,6

NO düzeyleri kontrol grubunda en yüksek iken MS+OP grubunda ise en düşüktü. İstatistiksel olarak MS+OP grubunun NO düzeyi diğer gruplardan anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Ayrıca, MS grubunun NO düzeyi kontrol grubundan anlamlı düşüktü ($p<0,001$).



a: Kontrol grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

b: OP grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

c: MS grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

Şekil 4.2. Çalışma gruplarının NO düzeyleri

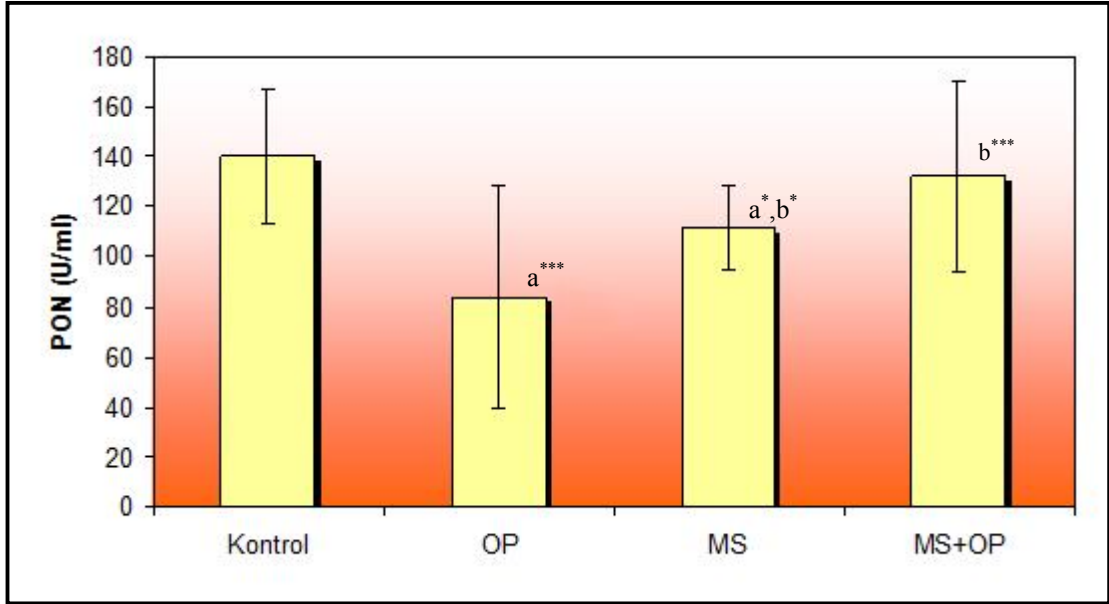
Paraoksonaz Aktivitesi (PON)

Kontrol ve hasta gruplarında PON aktivitelerinin istatistiksel incelenmesi Tablo 4.5 ve şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarının PON Aktivitesi düzeyleri

	Kontrol (n=19)	OP (n=21)	MS (n=20)	MS+OP (n=21)
PON (U/ml)	140,5±27,1	83,9±44,1	111,5±16,9	132±38,3

En düşük PON aktivite düzeyi OP grubunda, en yüksek aktivite düzeyi kontrol grubunda belirlendi. Kontrol grubunda, OP ve MS grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek PON aktivitesi saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,05$, sırasıyla). Ayrıca OP grubunun PON aktivitesi düzeyi, MS ve MS+OP gruplarından anlamlı düşüktü ($p<0,05$ ve $p<0,001$, sırasıyla).



a: Kontrol grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

b: OP grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

c: MS grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

Şekil 4.3. Çalışma gruplarının paraoksonaz aktivite düzeyleri

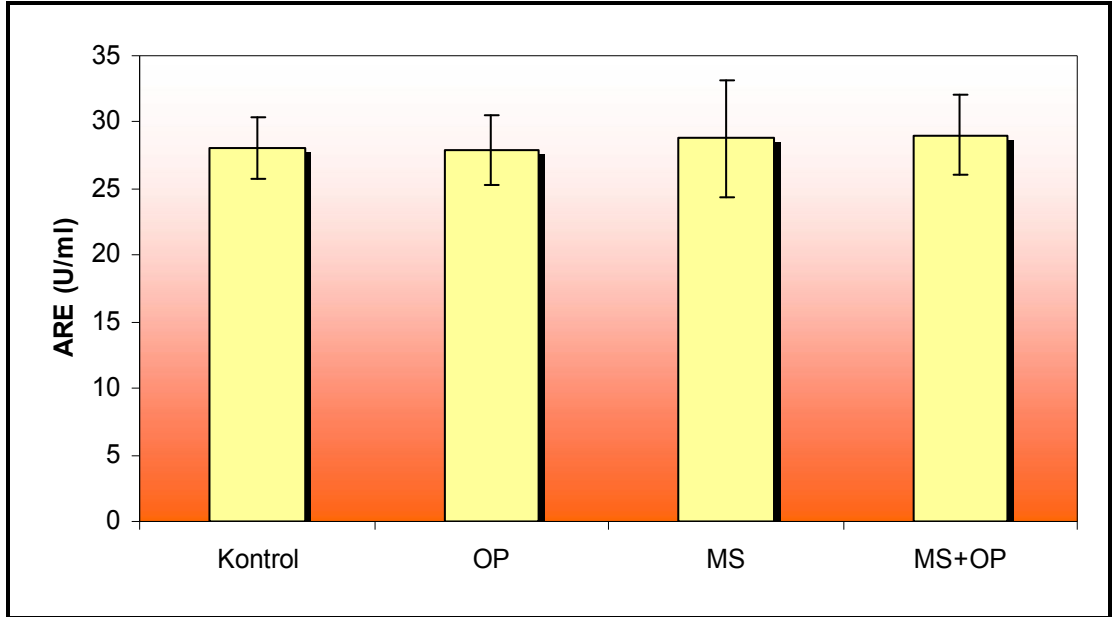
Arilesteraz Aktivitesi (ARE)

Kontrol ve hasta gruplarında ARE aktivite düzeylerinin istatistiksel incelenmesi Tablo 4.6 ve şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Çalışma gruplarının ARE Aktivitesi düzeyleri

	Kontrol (n=19)	OP (n=21)	MS (n=20)	MS+OP (n=21)
ARE (U/ml)	28,02±2,3	27,91±2,6	28,79±4,4	29,05±3,03

En düşük ARE aktivite düzeyine OP grubunda rastlandı. En yüksek aktivite ise MS+OP grubuna aitti. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.4. Grupların arilesteraz aktiviteleri

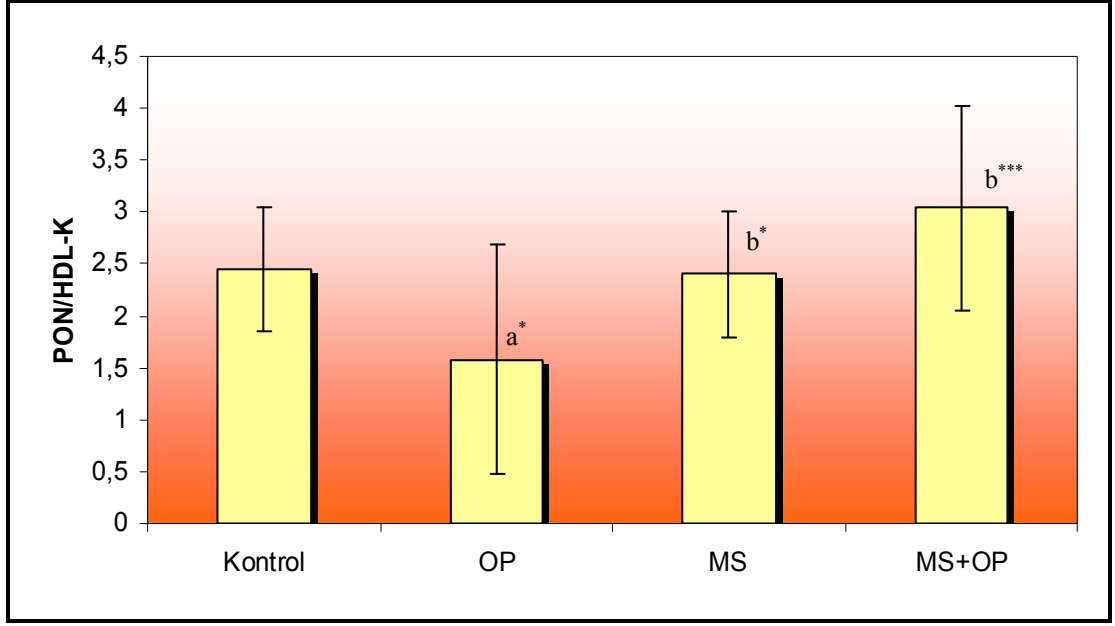
PON/HDL-K Oranı

Kontrol ve hasta gruplarında PON/HDL-K oranının istatistiksel incelenmesi Tablo 4.7’de ve şekil 4.5’te gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Çalışma gruplarının PON/HDL-K oranları

	Kontrol (n=19)	OP (n=21)	MS (n=20)	MS+OP (n=21)
PON/HDL-K	2,45±0,6	1,58±1,1	2,40±0,6	3,04±0,98

Çalışma gruplarında PON/HDL-K oranı en yüksek MS+OP grubunda iken en düşük değer OP grubundaydı. OP grubunun PON/HDL-K oranı diğer gruplara nazaran anlamlı düşüktü. Ancak OP grubunun, MS ve kontrol grupları ile arasındaki anlamlılık düzeyi $p<0,05$ iken MS+OP grubu ile arasındaki anlamlılık $p<0,001$ idi.



a: Kontrol grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

b: OP grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

c: MS grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

Şekil 4.5. Çalışma gruplarının PON/HDL-K oranları

D- Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının Dual-Energy X-Ray Absorptiometri (DEXA) Bulgularının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Kontrol ve hasta gruplarının DEXA bulguları istatistiksel olarak incelenmiş ve Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Çalışma gruplarının DEXA bulguları

	Kontrol n=19	OP n=21	MS n=20	MS+OP n=21
L1-L4 KMY	0,963±0,099	0,613±0,12 a***, c***	0,941±0,10	0,682±0,11 a***, c***
L1-L4 T skor	-0,799±0,80	-4,057±1,12 a***, c***	-1,015±0,88	-3,424±0,93 a***, c***
L1-L4 Z skor	0,282±0,96	-2,362±0,91 a***, c***	0,29±0,87	-1,638±0,87 a***, c***
Femur boynu KMY	0,791±0,09	0,589±0,11 a***, c***	0,783±0,098	0,655±0,13 a***, c**
Femur boynu T skor	-0,631±0,74	-2,576±0,96 a***, c***	-0,65±0,81	-1,838±1,13 a***, c**
Femur boynu Z skor	0,378±0,75	-0,91±0,80 a***, c***	0,51±0,87	-0,233±1,04 c**

a: Kontrol grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

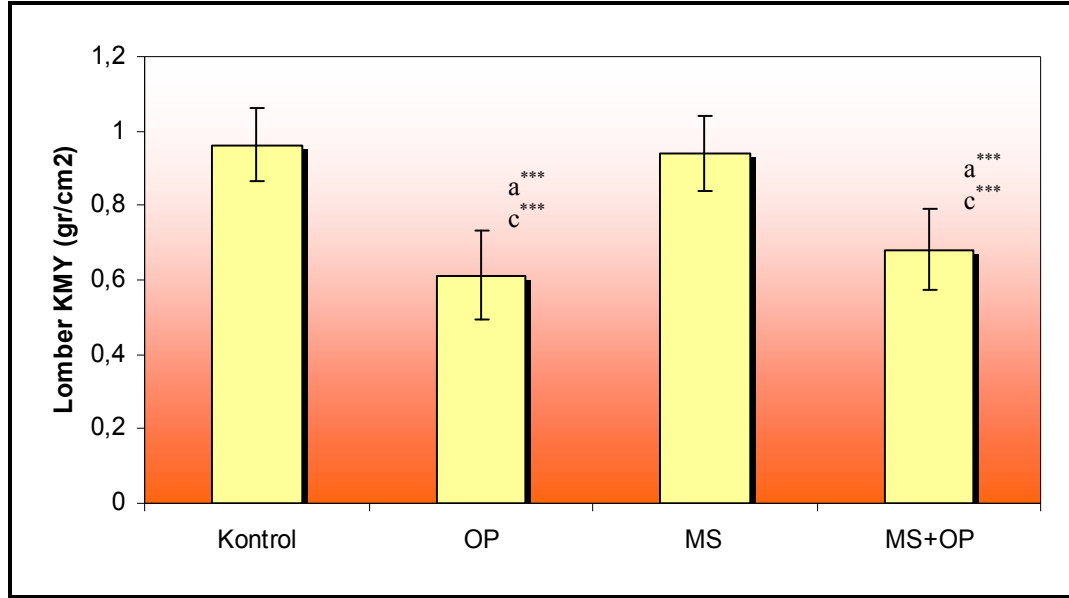
b: OP grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

c: MS grubuna göre farklılık; *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001

Lomber Vertebraların (L1-L4) Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY), T Skoru ve Z Skoru

En yüksek lomber vertebra (L1-L4) KMY düzeyi kontrol grubunda, en düşük L1-L4 KMY düzeyi OP grubunda belirlendi. Kontrol grubunun L1-L4 KMY düzeyi, OP ve MS+OP gruplarından istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001). MS grubunun L1-L4 KMY düzeyi de MS+OP ve OP gruplarından anlamlı yüksekti (p<0,001) (Şekil 4.6). Ancak kontrol grubu ile MS grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık bulunmadı (p>0,05).

Lomber vertebraların T ve Z skorlarına göre istatistiksel olarak değerlendirme yapıldığında gruplar arasındaki ilişkiler lomber vertebra KMY'si ile benzerdi. Kontrol grubunun lomber vertebra T ve Z skorları, OP ve MS+OP gruplarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MS grubunun T ve Z skorları da OP ve MS+OP gruplarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$).



a: Kontrol grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

b: OP grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

c: MS grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

Şekil 4.6. Çalışma gruplarının Lomber vertebra (L1-L4) KMY

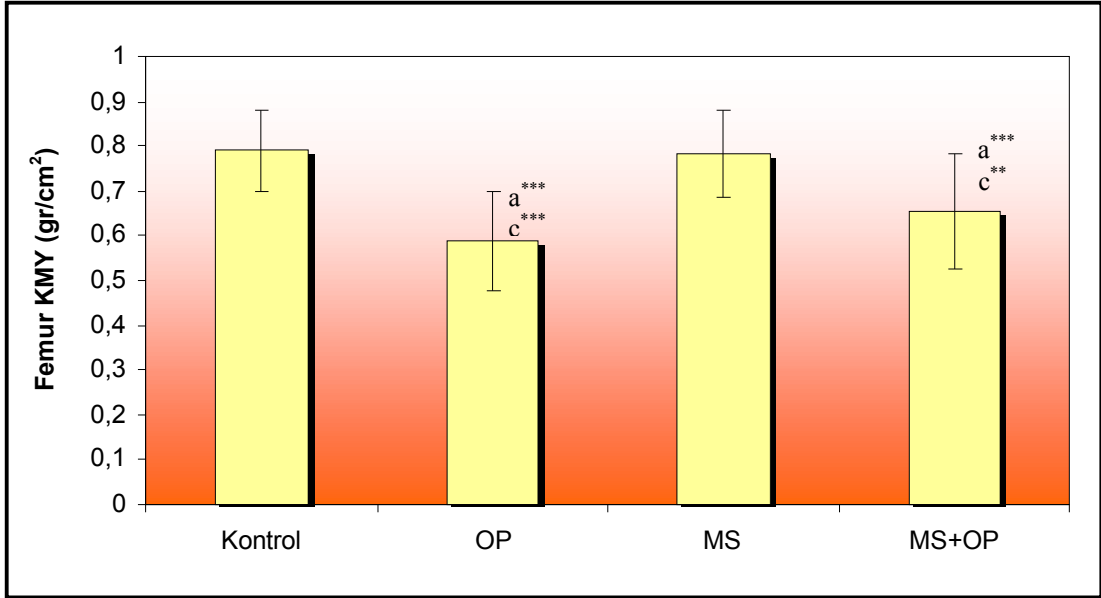
Femur Boynu Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY), T Skoru ve Z Skoru

En yüksek femur boynu KMY düzeyleri kontrol grubunda, en düşük düzeyleri ise OP grubunda saptandı. Kontrol grubunun femur boynu KMY'si, OP ve MS+OP gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MS grubunun femur boynu KMY'si ise MS+OP ($p<0,01$) ve OP ($p<0,001$) gruplarından anlamlı yüksekti (Şekil 4.7). Kontrol grubu ile MS grubunun femur boynu KMY düzeyleri arasında herhangi bir anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Femur boyununun T skorunun gruplar arasındaki ilişkisi incelendiğinde femur boynu KMY'si ile benzerdi. Kontrol grubunun T skoru, OP ve MS+OP gruplarından

($p<0,001$), MS grubunun T skoru ise OP ve MS+OP gruplarından anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).

Kontrol grubunun femur boynu Z skoru ise sadece OP grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MS grubunun Z skoru, OP ve MS+OP gruplarından anlamlı yüksekti [($p<0,001$), ($p<0,05$), sırasıyla].



a: Kontrol grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

b: OP grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

c: MS grubuna göre farklılık; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$, ***: $p<0,001$

Şekil 4.7. Çalışma gruplarının femur boynu KMY

E- Bütün Grupların Lomber Vertebra (L1-L4) ve Femur Boynu KMY Değerlerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi:

Lomber vertebra (L1-L4) KMY demografik özelliklerden, yaş ve menopo süresi ile negatif korele iken boy, kilo ve VKİ ile pozitif korele olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.9).

Femur boynu KMY ile demografik özellikler arasındaki ilişki L1-L4 KMY arasındaki ilişkiye paraleldi. Yaş ve menopo süresi ile arasında negatif korelasyon saptanırken boy, kilo ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.9). Bu ilişkiler, Spearman nonparametrik korelasyon analizi vasıtasıyla belirlenmiştir.

Tablo 4.9. Lomber vertebra (L1-L4) ile femur boynu KMY değerlerinin demografik özellikler arasındaki ilişkileri

	L1- L4 KMY		Femur boynu KMY	
	r değeri	p değeri	r değeri	P değeri
Yaş	-0,540	P<0,001	-0,515	P<0,001
Menopoz süresi	-0,604	P<0,001	-0,522	P<0,001
Boy	0,448	P<0,001	0,375	P<0,001
Kilo	0,508	P<0,001	0,474	P<0,001
VKI	0,389	P<0,001	0,370	P<0,001

Lomber vertebra (L1-L4) ve femur boynu KMY değerlerinin MS komponentleri ile arasındaki ilişki incelenmiştir ve Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. L1-L4 ve femur boynu KMY değerlerinin MS komponentleri ile ilişkisi

	L1- L4 KMY		Femur boynu KMY	
	r değeri	P değeri	r değeri	p değeri
Bel Çevresi	0,302	p<0,01	0,318	P<0,01
HDL-K	0,179	p>0,05	0,008	p>0,05
TG	-0,018	p>0,05	0,036	p>0,05
Glukoz	0,077	p>0,05	0,112	p>0,05
SKB	-0,027	p>0,05	-0,093	p>0,05
DKB	0,092	p>0,05	0,025	p>0,05

Femur boynu ve L1-L4 vertebraların KMY değerleri, MS komponentlerinden bel çevresi ile pozitif korele ($p<0,01$) iken, diğer MS komponentleri ile aralarında istatistiksel olarak bir anlam bulunmadı.

Tablo 4.11. L1-L4 vertebraların ve femur boynu KMY değerlerinin diğer biyokimyasal parametreler ile ilişkisi

	L1- L4 KMY		Femur boynu KMY	
	r değeri	p değeri	r değeri	P değeri
LDL-K	-0,156	$p>0,05$	-0,205	$p>0,05$
İnsülin	0,429	$P<0,001$	0,440	$p<0,001$
HOMA-IR	0,420	$P<0,001$	0,428	$P<0,001$
Östradiol	-0,032	$p>0,05$	0,048	$p>0,05$
Kalsiyum	0,113	$p>0,05$	0,181	$p>0,05$
Fosfor	-0,098	$p>0,05$	-0,085	$p>0,05$
ALP	0,017	$p>0,05$	0,109	$p>0,05$
Magnezyum	-0,037	$p>0,05$	-0,051	$p>0,05$
Osteokalsin	0,079	$p>0,05$	0,086	$p>0,05$
NO	0,260	$P<0,05$	0,180	$p>0,05$
PON	0,226	$P<0,05$	0,287	$P<0,01$
ARE	0,065	$p>0,05$	0,094	$p>0,05$
hsCRP	0,102	$p>0,05$	0,148	$p>0,05$

Lomber vertebra (L1-L4) ve femur boynu KMY değerlerinin diğer biyokimyasal parametreler ile arasındaki ilişki incelenmiştir ve Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Femur boynu ve L1-L4 vertebraların KMY değerleri ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$) saptandı. NO düzeyi ($p<0,05$), lomber KMY ile pozitif korele iken femur boynu KMY ile istatistiksel olarak bir ilişkisi yoktu ($p>0,05$). PON aktivitesi, L1-L4 KMY ($p<0,05$) ve femur boynu KMY ($p<0,01$) ile pozitif korelasyona sahipti. Diğer biyokimyasal parametreler ile aralarında istatistiksel olarak herhangi bir anlam bulunmadı ($p>0,05$).

F- Hasta Gruplarında Lomber Vertebra KMY ve Femur Boynu KMY ile Biyokimyasal Parametreler ve Demografik Özellikler Arasındaki İstatistiksel Anlamlı İlişkiler

Osteoporoz grubunun lomber vertebra KMY ile menopoz süresi ($r= -0,617$, $p<0,01$), yaş ($r= -0,560$, $p<0,01$) ve ALP ($r= -0,564$, $p<0,01$) arasında negatif korelasyon, boy ($r= 0,483$, $p<0,05$), HDL-K ($r= 0,643$, $p<0,01$), femur boynu KMY ($r= 0,498$, $p<0,05$) ve DKB ($r= 0,441$, $p<0,05$) ile arasında pozitif korelasyon belirlendi. Bu hasta grubunda femur boynu KMY ise; L1-L4 KMY ($r= 0,498$, $p<0,05$), kalsiyum ($r= 0,734$, $p<0,001$), fosfor ($r= 0,617$, $p<0,05$) ve insülin ($r= 0,446$, $p<0,05$) ile pozitif korele idi.

MS grubunda lomber vertebra KMY; insülin ($r= 0,481$, $p<0,05$) ve femur boynu KMY ($r= 0,546$, $p<0,05$) ile pozitif koreleydi. Femur boynu KMY ise L1-L4 KMY ($r= 0,546$, $p<0,05$) ile pozitif, LDL-K ($r= -0,550$, $p<0,05$) ile negatif korele idi.

MS+OP grubunda; lomber vertebra KMY’nin, menopoz süresi ($r= -0,627$, $p<0,01$) ve yaş ($r= -0,479$, $p<0,05$) ile negatif korele, LDL-K ($r= 0,433$, $p<0,05$) ve femur boynu KMY ($r= 0,672$, $p<0,001$) ile pozitif korele olduğu saptandı. Femur boynu KMY’si ise benzer şekilde yaş ($r= -0,479$, $p<0,05$) ile negatif korele iken LDL-K ($r= 0,433$, $p<0,05$), ARE aktivitesi ($r= 0,448$, $p<0,05$) ve L1-L4 KMY ($r= 0,672$, $p<0,001$) ile pozitif korele olduğu saptandı.

Kontrol grubunda ($n=19$) ise lomber vertebra KMY ve femur boynu KMY ($r= 0,644$, $p<0,01$) arasında pozitif bir korelasyon saptandı.

G- Hasta Gruplarında hsCRP, NO, PON ve ARE Parametrelerinin, Demografik Özellikler ile Diğer Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İstatistikî Anlamli İlişkiler

hsCRP;

Osteoporoz grubunda; hsCRP ile menopoz süresi ($r= 0,592$, $p<0,01$) ve yaş ($r= 0,533$, $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon bulundu.

MS grubunda; hsCRP ile magnezyum ($r= 0,528$, $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

MS+OP grubunda hsCRP; kilo ($r= 0,445$, $p<0,05$), ALP ($r= 0,502$, $p<0,05$), osteokalsin ($r= 0,465$, $p<0,05$), PON ($r= 0,619$, $p<0,01$) ve PON/HDL-K oranı ($r= 0,627$, $p<0,01$) arasında pozitif korelasyon varken, kalsiyum ($r= -0,438$, $p<0,05$) ve NO ($r= -0,436$, $p<0,05$) ile arasında negatif korelasyon vardı.

Kontrol grubunda hsCRP, yaş ($r= 0,472$, $p<0,05$), menopoz süresi ($r= 0,588$, $p<0,01$), kilo ($r= 0,690$, $p<0,001$), VKİ ($r= 0,769$, $p<0,001$) ve bel çevresi ($r= 0,725$, $p<0,001$) ile pozitif korele idi.

NO;

Osteoporoz grubunda, NO ile kalsiyum ($r= -0,441$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon varken PON ($r= 0,453$, $p<0,05$) ile pozitif korelasyon vardı.

MS grubunda NO, diğeri hiçbir parametre ile anlamlı ilişkiye sahip değildi.

MS+OP grubunda NO'nun, kalsiyum ($r= 0,460$, $p<0,05$) ile arasında pozitif korelasyon, hsCRP ile arasında ($r= -0,436$, $p<0,05$) ise negatif korelasyon saptandı.

Kontrol grubunda NO'un DKB ($r= -0,555$, $p<0,05$) ile arasında negatif korelasyon vardı.

PON Aktivitesi;

Osteoporoz grubunda PON aktivitesi, kalsiyum ($r= -0,502$, $p<0,05$) ile negatif korele iken NO ($r= 0,453$, $p<0,05$) ve ARE ($r= 0,500$, $p<0,05$) ile pozitif korele idi.

MS grubunda PON aktivitesi, insülin ($r= -0,608$, $p<0,01$) ile negatif korele idi.

MS+OP grubunda PON aktivitesi, ALP ($r= 0,487$, $p<0,05$) ile pozitif korelasyona sahipti.

Kontrol grubunda PON aktivitesi, ARE ($r= 0,505$, $p<0,05$) ile pozitif korelasyon gösterdi.

ARE Aktivitesi;

Osteoporoz grubunda ARE aktivitesi ile PON/HDL-K oranı ($r= 0,448$, $p<0,05$) ve PON ($r= 0,500$, $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca yaş ($r= -0,461$, $p<0,05$), glukoz ($r= -0,456$, $p<0,05$) ve menopoz süresi ($r= -0,463$, $p<0,05$) ile negatif korelasyon gösterdi.

MS grubunda ARE aktivitesi, diğer hiçbir parametre ile anlamlı ilişkiye sahip değildi.

MS+OP grubunda ARE aktivitesi, boy ($r= 0,504$, $p<0,05$), LDL-K ($r= 0,496$, $p<0,05$), femur boynu KMY ($r= 0,448$, $p<0,05$) ve DKB ($r= 0,496$, $p<0,05$) ile pozitif korele idi.

Kontrol grubunda ARE aktivitesi, sadece PON ($r= 0,505$, $p<0,05$) ile pozitif korele idi.

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda glukoz tolerans bozukluğu, DM, santral obezite, esansiyel HT, dislipidemi, proinflatuar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematür aterosklerozun yer aldığı, KVH riskinin artışı ile ilişkili olan bir risk faktörü topluluğudur. Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, MS'li hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir (124).

Osteoporoz ise kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro mimarisinde bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde artma ile karakterize bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (125). PMO östrojen eksikliği ve buna bağlı artmış osteoklastik aktivite ve kemik kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Toplumda yaşam süresinin uzamasına paralel olarak yaşlı popülasyonun artması ile birlikte, kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yük artışı nedeniyle OP önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (47).

Metabolik sendromun, KVH'yi belirgin bir şekilde arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (35). Yapılan çalışmalarda ayrıca, OP'nin KVH için bağımsız bir belirleyici olduğu, düşük kemik kütlesi ve artmış kemik kaybının kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (126). Ancak OP ve MS'nin birbiri üzerine etyolojik etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. MS ve KMY arasındaki ilişki üzerine büyük ölçüde çalışmalar yapılmış ancak sonuçlar birbiriyle tutarsız ve hatta çelişkili bulunmuştur (127- 129).

Bu çalışmada NCEP ATP III kriterlerine göre belirlenmiş olan MS ve DEXA ile ölçülen KMY'ye göre belirlenmiş olan OP arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla glukoz, lipid profili, östradiol, ALP, insülin, Ca, P, Mg, osteokalsin, hsCRP, NO, PON ve ARE enzim aktivitelerine baktık. Bu parametrelerin gruplar arasında farklılıklarının anlamlılık derecelerini araştırarak, bu hastalıkların etyolojisini aydınlatmaya çalıştık.

Osteoporoz grubu ve MS+OP grubunun yaş ortalamaları ve menopoz sürelerinin (ay) ortalamaları, kontrol grubu ve MS grubundan anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Kadınlarda 35 yaşından sonra, KMY'nin yaklaşık olarak her yıl %0,1'i kaybedilmektedir. Menopoz sonrası dönemde ise bu kayıplar %23 oranına yükselmektedir (130). Yapılan araştırmalar, menopoz süresi uzadıkça OP gelişme

riskinin arttığını göstermektedir (131, 132). Aynı şekilde MS prevalansının da yaşla arttığı bilinmektedir. TEMD hipertansiyon çalışma grubu, toplam 18 ilde 7148 kişi üzerinde yürüttükleri çalışmada, MS sıklığını dekatlara göre değerlendirmiş ve 50-59 yaş grubunda %48,4 oranıyla en yüksek oran bulunmuştur. Menopozdan sonra kadınlarda MS gelişme riskinin arttığı ve bu durumun östrojen azalmasına bağlı gelişen HT (133), lipid düzeyindeki değişiklikler ve abdominal yağlanma (134) gibi sistemik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Metabolik sendrom grubuna hasta seçilirken ATP III kriterlerinden en az 3 tanesini karşılayanlar, kontrol grubu oluşturulurken de ATP III kriterlerinden 3 tanesinin birlikte bulunmadığı bireyler çalışmaya dahil edildiğinden; MS'li hastalar yüksek bel çevresine, vücut ağırlığına ve VKİ'ye sahiptiler. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık durumu biraz farklıydı. Bu durum büyük olasılıkla kontrol grubunun obezite sınırında VKİ'ye sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. MS grubunun VKİ değeri, sadece kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Bel çevresi ise MS grubunda, OP grubuna ($p<0,001$) ve kontrol grubuna ($p<0,01$) nazaran anlamlı yüksekti. Oysaki OP grubunun vücut ağırlığı ($p<0,01$) ve VKİ ($p<0,001$), diğer gruplardan anlamlı düşüktü. OP grubunun bel çevresi ise MS+OP grubundan anlamlı düşüktü. OP gelişiminde, kısa boylu ve ince yapılı kişiler, iri yapılı, kilolu kişilere göre daha yüksek riske sahiplerdir. Vücut ağırlığı kemik kütlelerinin en kuvvetli belirleyicilerindedir. Vücut ağırlığı kemik yoğunluğunu çeşitli yollardan etkileyebilir. Kilo, iskelet sistemine daha fazla mekanik yük bindirerek kemik mineral yoğunluğunun artmasına neden olabilir. İkincisi kilosu fazla olan kadınlarda kalsiyum emilimi daha efektifir ve bu kişiler paratiroid hormona karşı daha az duyarlıdır. Ayrıca yağ dokusu androjenlerin östrojene dönüşümünü kolaylaştırırken düşme sırasında şok emici bir rol oynayarak kırık olasılığını azaltır (135). VKİ düşük olan postmenopozal kadınların risk grubunda olduğu özellikle MEDOS (6 Akdeniz ailesi ve 14 merkezde yapılan osteoporoz risk grupları ve kalça kırıkları çalışması) araştırmaları sonucunda saptanmıştır (136). Ancak MS+OP grubunun da obez olması, OP patogenezinde sadece yağ dokusundan kaynaklanan östrojen ve mekanik yüklenmenin rol oynamadığını düşündürmektedir. Her ne kadar çalışmamızda östradiol düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlam taşımada da, biz östradiolün en yüksek değerlerini MS ve MS+OP grubunda, en düşük

değerlerini de OP grubunda saptadık. MS ve OP grubundaki östradiol seviyesi yukarıdaki açıklamayla uyumlu olmasına rağmen MS+OP grubundaki durumu açıklamaya yetmemektedir. Bize göre, östrojenin ve artan vücut ağırlığına bağlı mekanik yüklenmenin OP'ye karşı koruyucu olduğu inkâr edilemeyecek bir gerçek olsa da genetik, çevresel faktörler, beslenme ve yaşam stilinin OP gelişimi üzerine etkisi de yadsınmaz.

Metabolik sendrom, etyopatogenezinde insülin direnci bulunan bir hastalıklar birlikteliğidir. Reaven kan basıncı yüksekliğinin, insülin direnciyle ve plazma insülin konsantrasyonuyla doğrudan ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve obezite derecesinden bağımsız olduğunu belirtmiştir (25). Ayrıca hipertansif hastaların ortalama %50'si obezdir ve VKİ arttıkça HT gözlenme olasılığı artmaktadır. İnsülin direnci ve HT ilişkisini açıklamak için; sempatik sinir sistemi etkinliğinin artması, renin anjiyotensin sisteminin aktivitesinin artması, böbreklerde Na⁺/su geri emiliminin artması gibi birçok mekanizma ileri sürülmüştür (26). HT ve OP, ilerleyen yaşla birlikte prevalansları artan ve klinik olarak sessiz seyreden hastalıklardır. Her iki hastalık arasında bir ilişki araştırıldığında net olarak bir şey söylenememekle birlikte hücre-dışı kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili oldukları düşünülmektedir (137). Yüksek kan basıncı ve kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar arasındaki ilişki daha önce yapılan deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda incelenmiştir ancak mevcut kanıtlar uyumsuz bulunmuştur (138- 141). Yapılan birkaç çalışmada, hipertansif kemik kaybının patofizyolojisinin altında yatan mekanizmanın, yüksek kan basıncının bir sonucu olarak sürekli olarak idrarla kalsiyum kaybı olabileceği belirtilmiştir (142, 143). Ayrıca, artmış kalsiyum kaybı, paratiroid bezinin sekonder aktivasyonu ve kemikten kalsiyumun mobilizasyonu, kalsiyum metabolizmasında değişikliklere yol açması ile HT'nin ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (138, 139). Böyle uzun süreli kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar, yaşa bağlı azalmış KMY gelişiminin nedenlerinden biri olabilir. Buna ek olarak, böbreklerin kalsiyum tutulumundaki bir defekten dolayı kalsiyum kaybı ile yüksek kan basıncının ilişkili olabileceği de ileri sürülmüş. Bu sonuçlar ile uyumlu olarak, bazı çalışmalarda, kalsiyum alımının kan basıncı ile ters ilişkili olduğu ve insanlarda hipertansiyon üzerine faydalı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (144, 145). Trabeküler kemik (lomber omur), kortikal kemik (femur boynu, distal radius) ile

kıyaslandığında metabolik değişikliklere daha duyarlı olabileceği bilinmektedir. HT ve osteopeni arasındaki ilişki alana özel olabilir. Ayrıca, sağlıklı kadınlarda zaman içindeki kemik kaybında farklılıklar vardır, hayatın her dekatında trabeküler kemik kaybı olabilir fakat kortikal kemik düzeyleri, üçüncü, dördüncü ve beşinci dekatlarda benzerdir. Gotoh ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, bütün kalsiyum dengesinin bir göstergesinin lomber KMY'nin sağladığını ve yüksek kan basıncının kalsiyum metabolizması bozuklukları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (144). Benzer şekilde Afghani ve ark., hipertansif kadınların normotansif kadınlara nazaran daha düşük kemik mineral içeriğine sahip olduğunu ve SKB'nin kemik mineral içeriği ile anlamlı negatif ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdi, fakat bu ilişki premenopozal kadınlarda ve KMY'de bulamamışlardır (146). Yazıcı ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise lomber KMY ölçümüne göre HT'nin, OP ve osteopeni için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Femur boynu KMY ölçümünde ise sadece yaşı ve VKİ'nin, düşük kemik kütesinin bağımsız belirleyicileri olduğu ileri sürülmüştür (147). Bu çalışmaların aksine, NHANES 1 verileri kullanıldığında düşük KMY ve HT prevalansı arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (148). NHANES 3 verileri kullanılarak yapılan diğer geniş çaplı bir çalışmada, proksimal femur KMY ve HT arasında herhangi bir ilişki bulunmamış ve anti-hipertansif ilaç kullanan kadınların dışlanması da sonucu değiştirmemiştir (141). Çalışmamızda, en yüksek SKB ve DKB değerleri MS ve MS+OP gruplarında gözlemlendi. MS+OP grubu, kontrol ($p<0,05$) ve OP ($p<0,05$) gruplarına göre anlamlı yüksek SKB'ye sahipti. OP grubu ise MS+OP ($p<0,05$) ve MS ($p<0,05$) gruplarına göre anlamlı düşük DKB'ye sahipti. MS ve MS+OP grubunda tansiyon değerlerinin yüksek olması beklediğimiz bir bulguydu. Grupların geneline bakıldığında lomber KMY ve femur boynu KMY'nin SKB ve DKB ile ilişkili değildi. Ancak OP grubunda lomber KMY, DKB ile pozitif yönde ilişkiliydi ($r= 0,441$, $p<0,05$). Benzer bir bulgu, 50 ile 59 yaşı arası 6886 İsveçli kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kemik yoğunluğu ile SKB ve DKB arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (140). Hasta sayımızın az olması ve OP grubunda anti-hipertansif ilaç kullanımının %50 gibi bir oranda olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca MS ve MS+OP grubunda anti-hipertansif ilaç kullanımının %80-90 gibi yüksek oranlarda olması SKB ve DKB ortalamalarının düşük olmasına ve yapılan istatistiki analizi etkileyebilme potansiyeline sahip

olmasına neden olmaktadır. Son olarak bazı çalışmalar, HT hastalarındaki artmış anjiyotensin II'nin kemik rezorbsiyonunun artmasında ve mineralizasyonun engellenmesinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (150, 151). Perez-Castrillion ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hipertansif postmenopozal kadınlarda “*Anjiyotensin Converting Enzyme (ACE)*” polimorfizminin KMY ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (152). Aynı çalışma ekibinin diğer çalışmalarında, HT ile KMY arasında bir ilişki tespit edemediklerini belirtmişlerdir (150). Bu çalışma grubunun bir başka çalışmasında ise quinapril, quinapril-hidroklortiazid ve enapril tedavileri alan hipertansif kişilerde kemik dokuya etki ve ACE polimorfizmi araştırılmıştır. Sonuç olarak, ACE inhibitörlerinin KMY ve kalsiyum metabolizmasına faydalı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (139). Bizim hastalarımızın büyük çoğunluğu anti-hipertansif tedavi olarak ACE inhibitörü, AT II antagonisti ve bunların tiazid diüretikleri ile kombinasyonunu kullanıyorlardı. Bu durum da sonuçların karmaşıklığına etki etmiş olabilir. KMY değişim oranı ile zaman içindeki kan basıncı değişikliğinin ilişkili olup olmadığını anlamak için KMY değişim oranı belirlenmelidir. KMY değişim oranı ise birden fazla KMY ölçümünün toplanmasıyla tespit edilebilir. KMY ve HT arasındaki ilişkiyi netleştirmek için bu oranın bilgilendirici olacağı kanaatindeyiz.

MS hastaları seçilirken her ne kadar ATP III kriterlerinden en az 3 tanesini taşıyanlar çalışmaya alınmış olsa da; hem VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi demografik, hem de glukoz, HDL-K ve trigliserid gibi biyokimyasal MS kriterlerinin hepsinin sağlanmış olmaması bu hastaların bu parametrelere ait ölçümlerinin kontrol grubundan belirgin olarak farklı olmamasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızdaki grupların glukoz değerlerine baktığımızda en düşük değerler OP grubunda iken en yüksek değerler MS+OP grubunda idi ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$). MS grubunun glukoz değerleri ise kontrol grubuna yakındı. Bu durum olasılıkla MS grubundaki diyabetik veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların oral anti-diyabetik veya insülin kullanımına, dolayısıyla glukoz regülasyonunun sağlanmış olmasına bağlıydı. MS+OP (n=7/21) grubundaki fark ise olasılıkla glukoz yüksekliği nedeniyle ilaç kullanım oranının MS grubuna (n=11/20) göre düşük olması olabilir. Diyabet varlığı ile KMY arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Osteopeni ile Tip 1 DM

arasındaki ilişki iyi belirlenmiş (153) olmasına rağmen Tip 2 DM'nin kemik metabolizması üzerindeki etkileri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Tip 2 diyabetliler normal kişilerle karşılaştırıldığında kemik kütlesinin daha yüksek (154), benzer (155) ya da daha düşük (156) olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunun yanında, Tip 2 diyabetli kadınlar anlamlı derecede artmış kalça kırığı riski ile karşı karşıyadır ancak bu risk Tip 1 diyabetli olanlara göre daha azdır (157, 158). Bazı çalışmalarda kötü glisemik kontrolün DM'li hastalarda OP ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (159). Tip 1 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada, glisemik kontrolün artmış fraktür prevalansı ile ilişkili olduğu, bunun yanında KMY ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (160). Yorum olarak yazarlar hipergliseminin KMY'den bağımsız olarak kemik gücüne olumsuz etkisi olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki MS+OP grubunda KMY'nin düşük olması glisemik kontrolün sağlanmamış olması ile açıklanabilir ya da MS hastalarında hiperglisemiye bağlı olarak hayatın ileriki döneminde OP gelişimine neden olabileceği düşünülebilir. OP grubundaki düşük glukoz değerleri ise insülin direncinin olmamasına veya VKİ'lerin düşük olmasına bağlı olabilir.

Menopoz süreciyle birlikte total kolesterol ve LDL-K düzeylerinde artış olurken, aynı zamanda HDL-K düzeylerinde azalma ve TG düzeylerinde de artış olur (161). Östrojen eksikliği bu değişimdeki asıl sorumlu etkidir. Bu süreçte sadece kolesterol düzeylerinde yükselme meydana gelmez, aynı zamanda daha aterojenik bir profil oluşur (162). Buna ek olarak, MS'li hastalar visseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL-K düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL-K genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL-K alt grubundaki artıştır (163). Yüksek plazma TG ve düşük HDL-K konsantrasyonları insülin direnci ve KVH ile sıkı ilişki içerisindedir (164). Çalışmamızda da benzer şekilde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MS ve MS+OP gruplarında HDL-K düzeyleri anlamlı düşük ($p<0,01$ ve $p<0,001$, sırasıyla) ve TG düzeyleri ise anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca MS grubunun LDL-K düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

Lipidler ve KMY arasındaki ilişkiye dair ise çok az bilgi vardır. Bütün lipidlerin, KVH ile arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmesine rağmen bazı

araştırmalar KMY ve total kolesterol arasındaki ilişkiyi de ele almışlardır. Sadece birkaç alışma HDL-K ile KMY arasındaki ilişkiyi içermektedir (165- 167). Bunların sonuçları çelişkiliydi, çünkü bazıları aralarında pozitif, bazıları ise negatif yönde bir ilişki bulmuşlardır. Bu negatif yönde ilişki olduğunu bildiren çalışmaların bazılarında VKİ (166, 167), yaş ve cinsiyete göre (166) düzeltme yapıldıktan sonra bu ilişki kaybolmuş ve bu durumu adipozitenin etkisine bağlamışlardır. Epidemiyolojik alışmalar, Tip 2 DM'lilerde düşük HDL-K düzeyine yüksek KMY'nin eşlik ettiğini bildirmişlerdir (168, 169). Postmenopozal normal kiloya sahip kadınlarda yapılan bir başka çalışmada HDL-K düzeyinin PMO taranmasında kullanılabileceğini ve HDL-K >61 mg/dL olan kadınlardan yüksek riske, <45 mg/dL olanların ise düşük riske sahip olduğunu ileri srmuşlerdir (170). HDL-K ve KMY arasındaki negatif ilişkinin altında yatan mekanizma ise bilinmemektedir.

Lipoproteinlerin oksidasyonu, osteoblast farklılaşmasını inhibe ederek KMY'de azalma ile sonuçlanmaktadır. Okside lipoprotein düzeyindeki yükselmenin KVH riskini beraberinde getirdiği, serbest radikallerin ayrıca kemik döngüsünü olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmüştür. Osteoblastik farklılaşma sırasında aterojenik etkili lipidlerin sentezinin inhibe edildiği dolayısıyla kemik mineral döngüsündeki yavaşlamanın hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Lipid düşürücü ilaçların kemik formasyonunu artırması, KMY'yi artıran ilaçların serum lipid düzeylerini azaltması OP ile hiperlipidemi arasındaki bağlantı hakkında fikir vermektedir (171). Majima ve ark.'nın yaptıkları çalışmada total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin kemik döngüsü ile direkt ilişkili olduğunu, hiperkolesterolemi veya dislipidemi tedavi edildiğinde sadece aterosklerotik komplikasyonların değil, osteoporotik kemik kaybının ve olası kırıkların da önlenebileceğini bildirilmiştir (171). Diyabetik kadınlarda LDL-K düzeyi ile KMY arasında negatif bir ilişki olduğu, yine benzer bir çalışmada HDL-K düzeyinin KMY ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (172, 173). Çetinkaya ve ark.'nın postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaptıkları çalışmalarında yüksek LDL-K düzeyinin düşük kemik kütlesiyle birlikte görülebileceğinden bahsetmişlerdir (174).

In vitro ve *in vivo* alışmalarda; okside olmuş lipidlerin, vasküler hücrelerde mineralizasyonu artırarak koroner arter ve aort kapağı kalsifikasyonunda progresyona neden olduğu, bunun yanında kemik hücrelerinin mineralizasyonunu

engellediği gösterilmiştir (175, 176). Buna ek olarak, dolaşımdaki lipidlerin seviyelerinin artması, vasküler endotel boyunca lipoproteinlerin difüzyonuna ve arter duvarı ile kemik mikroçevresi gibi zengin vasküler dokularda birikimine neden olur. Bu lipid ürünleri plazma dışında oksidatif modifikasyona uğrarlar, böylece çeşitli hücrenel süreçleri etkileyebilen biyolojik olarak aktif molekül haline gelirler ve bu durum ateroskleroz ve kemik kaybı ile sonuçlanır (177). Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, LDL-K'nın ve HDL-K'nın, KMY ile sırasıyla negatif ve pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (178). Altındağ ve ark.'nın (179) yaptıkları çalışmada olduğu gibi Kalkan ve ark.'nın (180) yaptıkları çalışmada da TG ile OP arasında herhangi bir ilişki bulunamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise MS ve MS+OP gruplarının TG düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek ($p<0,001$), HDL-K düzeyi ise anlamlı düşüktü ($p<0,01$ ve $p<0,001$, sırasıyla). OP grubunun TG düzeyleri de MS grubuna göre anlamlı düşükken ($p<0,001$), HDL-K düzeyleri MS ve MS+OP gruplarına göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$ ve $p<0,05$, sırasıyla). Buna ek olarak OP grubunun LDL-K düzeyi diğer gruplardan yüksek iken istatistiksel olarak anlamlılık sadece MS+OP grubuyla idi ($p<0,01$). OP grubunda KMY değerlerinin düşük, HDL-K'nın ve LDL-K'nın yüksek olması, HDL-K ve LDL-K ile KMY arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu düşündürmesine karşın tüm grupların lomber ve femur boynu KMY değerleri ile HDL-K ve LDL-K arasında istatistiksel bir korelasyon yoktu. Ama OP grubunun lomber KMY'si HDL-K ile pozitif korele ($r= 0,643$, $p<0,01$) iken femur boynu için böyle bir anlamlılık yoktu. Ayrıca MS grubunun femur boynu KMY'si LDL-K ile negatif korele idi ($r= -0,550$, $p<0,05$). MS+OP grubunda ise diğer grupların aksine lomber KMY ve femur boynu KMY düzeylerinin LDL-K ile pozitif korele olduğu gözlemlendi [$(r= 0,433$, $p<0,05$), $(r= 0,433$, $p<0,05$), sırasıyla]. Bu ters durum bizce, olasılıkla MS zemininde gelişen OP'yi düşündürmektedir. Çünkü MS'da artan LDL-K düzeylerine bağlı meydana gelen inflamasyon ve artmış oksidatif stres kemik üzerine olumsuz etkilere neden olmuş olabilir.

İnsülin direnci, MS'nin temelindeki esas patolojik olaydır (181). İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksinimi olma hali olarak tanımlanmıştır (182).

İnsülin direnci için HOMA-IR, diyabetik olan ve olmayan kişilerde, beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlar (183). İnsülin direnci ve takiben gelişen hiperinsülinemi, MS ve KVH arasındaki bağlantının ana nedenidir. Hiperinsülinemi endotel hücrelerine direkt etki ile aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Vasküler endotel, çoklu fonksiyonu (vasküler tonus regülasyonu, trombosit adezyonu, koagülasyon ve fibrinoliz) olan dinamik bir doku olarak kabul edilmesi nedeniyle insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasındaki bağlantı daha da çok dikkati çekmiştir. İnsülinin iskelette differansiye olmuş osteoblast fonksiyonunu stimüle ederek kemik matriksinin sentezini hızlandırdığı ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar insülinin normal kemik mineralizasyonu için zorunlu olduğunu savunurlar. Obezitenin KMY'yi artırıcı etkisinin çoğu zaman obezite ile birlikte seyreden hiperinsülinemiye bağlı olabileceğine dair bir görüş ortaya atılmıştır (184). Öner ve ark.'nın, 30 obez olmayan ve 30 obez postmenopozal kadını içeren çalışmalarında obez postmenopozal kadınlardaki KMY'nin non-obez kadınlara oranla daha yüksek çıkmış olması bu olguların ağırlık binme stresi ve seks hormonlarının etkisinden çok insülin ile ilişkili olabileceğine bağlamışlardır (185). Connor ve ark. (184) ile Albala ve ark. (186), insülinin hem insülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) karaciğerdeki yapımını artırması 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 artırarak KMY üzerinde olumlu bir rol oynadığını bildirmişlerdir.

Biz bu çalışmada, en yüksek insülin düzeyini MS grubunda tespit ettik. Bu durum beklediğimiz bir bulguydu. En düşük düzeyler ise OP grubundaydı. MS grubunun insülin düzeyi ortalaması, diğer grupların ortalamasından anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Benzer şekilde; MS grubunun HOMA-IR düzeyi; OP grubunun ve MS+OP grubunun değerlerinden anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca OP grubunun HOMA-IR değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). OP grubunda insülin düzeylerinin ve dolayısıyla HOMA-IR değerlerinin düşük olması bu hasta grubunun bel çevresi ve VKİ'lerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Kemik turnover kemik dokusunun canlılığını sağlayan ve birbirini takip eden kemik rezorpsiyonu, kemik formasyonu ve mineralizasyon dönemlerinden oluşan bir döngüdür. Kemik turnover kemikte yaşlanmaya ve yıpranmaya bağlı süreci önlemektedir. Turnover sürecindeki kemik formasyon ve rezorpsiyon hızlarını göstermek için serum ve idrardaki biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu ve mikromimarisi kemik kuvvetinin temel belirleyicileridir ve kemiğin mekanik özelliklerinin değerlendirilmesinde esansiyel faktörlerdir. KMY ve mikromimarisini belirleyen temel etkiler arasında kemik döngüsünün hızı önemli bir yer tutmaktadır. KMY ölçümleri kemik dokusunun statik durumunu yansıtırken, biyokimyasal kemik belirteçleri dinamik durumu yansıtmaktadır Buna bağlı olarak kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin KMY ile birlikte değerlendirilmesi en uygun yaklaşımdır (187). Primer OP'de rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlar içinde olduğu için kemik döngü hızını saptamak, primer ve sekonder OP ayırıcı tanısını yapmak, kırık riski yüksek olanları belirlemek, tedavi tipini seçmek ve özellikle antirezorptif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerden yararlanılır (58, 188).

Hem HT'de, hem DM'de serum Ca metabolizmasında değişiklikler olduğu ve yüksek serum kalsiyumunun; yüksek glukoz, kan basıncı, HDL-K ve total kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (189, 190). Lind ve ark. (191) serum kalsiyumunun MS'nin tek tek bileşenleri ile son derecede ilişkili olduğunu ve serum kalsiyumundaki değişikliklerin bu sendromun gelişmesinde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda kalsiyum alımının MS'ye sahip olma riskiyle ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (192). Yaşlı Koreli kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise normal sınırlar içinde Ca düzeyinin kan basıncı ile ilişkisinin olmadığını bulunmuştur (193). Başka bir çalışmada fizyolojik aralıktaki kalsiyum konsantrasyonundaki değişimin, MS gelişmesinde önemli bir etken olabileceği bildirilmiştir (194).

Yakın zamanda, fosfatın doğrudan karbonhidrat metabolizmasında rol oynaması nedeniyle fosfat metabolizması bozukluklarının MS gelişimi için önemli olabileceği öne sürülmüştür (195, 196). Renal fonksiyonları normal katılımcılar üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek fosfor düzeyi, kardiyovasküler risk faktörleri ile (LDL-K, total kolesterol, lipoprotein a ve ApoA1) pozitif korele olduğunu

bildirmişlerdi. Aynı çalışma, düşük fosfor düzeyinin de VKİ, HOMA-IR, hsCRP ve MS komponentlerinden olan kan glukoz düzeyi, kan basıncı ve bel çevresi ile negatif korele olduğunu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, MS'si olan hastalarda fosfor düzeyindeki azalmanın, periferel glukoz utilizasyonunun azalmasına ve böylece insülin direncinin şiddetlenmesine yol açacağı ileri sürülmüştür (197).

Bilindiği gibi ALP, kemikte osteoblastlarda, karaciğer, barsak, böbrek ve plasentada bulunan bir izoenzim ailesidir. Yapılan bir çalışmada ALP yüksekliğinin MS prevalansını ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Bu durumu birkaç şekilde açıklamışlardır. Birincisi; ALP enzimidaki yükseklik ve MS arasındaki bağlantının nonalkolik karaciğer yağlanması olabileceği, ikincisi; yaşla sıklığı artan OP'yi yansıttığı, üçüncüsü bu durumun inflamasyona bağlı olabileceği, dördüncüsü ise arterlerin media tabakasındaki pirofosfatları hidrolize ederek kalsifikasyona yol açabileceğidir (198). Total ALP, kemik yapımının en sık kullanılan ürünü olmasına rağmen kemik dışı kaynaklarının da olması nedeniyle OP 'deki duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.

Osteoporoz sık rastlanan metabolik bir hastalık olmasına karşın erken tanılmal kriterlerin olmaması, OC düzeylerinin bu hastalıkta biyolojik bir marktır olup olmayacağı üzerine dikkat çekmiştir. Ancak serum OC düzeyleri, PMO'da normal, yüksek ve düşük olabilir. Bu değişkenlik kemik formasyon düzeyindeki değişikliğe bağlıdır. Hızlı kemik döngüsü ile karakterize durumlarda serum OC düzeyleri yükselir (59). 110 postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek serum OC düzeyleri olanlarda serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (199). Bir çalışmada PMO'nun kadınlarda serum OC düzeylerinin OP'si olmayan hastalara göre daha düşük olduğu, PTH seviyeleri ile serum OC ve kalsiyum düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (200). Başka bir çalışmada, yüksek serum OC düzeylerinin artmış kalça kırığı riskiyle ilgili olduğu bildirilmiş ve buna göre OC düzeylerinin yaşlı kadınlarda femoral KMY'nin önemli bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (201).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, iskeletin enerji metabolizmasının regülasyonunda rol aldığı ileri sürmektedir. Genetik ve hücre bazlı değerlendirmeler OC'nin pankreatik β hücre proliferasyonu, β hücreleri ve yağ hücrelerinde insülin ve adiponektin ekspresyonuna destek sağladığı gösterilmiştir

(202, 203). Lee ve ark., (204) OC kodlayan genleri olmayan farelerde glukoz intoleransı geliştiğini, insülin sekresyonunun bozulduğunu ve insülin direncinin meydana geldiğini göstermişlerdir. Im ve ark., (203) serum OC düzeylerini Tip 2 DM'li hastalarda DM olmayanlara göre daha düşük saptamışlardır. Yakın zamanda yapılan birkaç çalışmada MS'li hastalarda serum OC düzeyleri ile açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR değerleri arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (205, 206). Serum OC düzeyleri insülin direnci durumunda azalıyorsa insülin direncinin düzeldiği durumlarda serum OC düzeylerinin artması beklenir. Bu hipotezi destekler şekilde Kanazawa ve arkadaşları, (202) OAD ve/veya insülin tedavisi verilen tip 2 DM'li hastalarda tedavi sonrasında öncesine göre serum OC düzeylerinde belirgin bir yükselme olduğunu saptamışlardır.

Ohta ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda üriner hidroksiprolin/kreatinin oranının ve ALP ile OC serum seviyelerinin premenopozal kadınlara göre önemli derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da kemik rezorpsiyonunun ve formasyonunun uyarıldığını akla getirmiştir (207). Minura ve ark., premenopozal kadınlarda KMY ile hiçbir biyokimyasal gösterge arasında korelasyon saptamazken; postmenopozal kadınlarda prokollajen karboksiterminal propeptid (PICP), piridinolin ve ALP değerleri ile KMY arasında negatif korelasyon ve PICP miktarı ile kemik kaybı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (208). Yine Garnero ve ark.'nın menopoz sonrası 20 yıldan fazla geçmiş olan 653 Avrupalı kadında yaptıkları çalışmada, en düşük kemik yoğunluğuna sahip kadınlarda OC, NTX, CTX ve kALP seviyeleri en yüksek düzeyde bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük kemik yoğunluğu olan yaşlı kadınlarda kemik döngüsü oranları, normal KMY olanlarla karşılaştırıldığında %85 daha yüksek bulunmuştur (58).

Literatürde KMY ile biyokimyasal göstergeler arasındaki muhtemel ilişkiye ters düşen sonuçlar da mevcuttur. Peker ve ark., 35 postmenopozal osteoporozlu ve 15 postmenopozal sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada, KMY ile biyokimyasal göstergeler arasında bir ilişki bulamamışlardır (209). Gürer ve ark. postmenopozal 23 osteoporotik ve 44 osteopenik ile premenopozal 44 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, OP ve osteopenisi olan olgularda KMY ile ALP, OC, TRAP ve CTX seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon tespit etmişlerdir (210).

Biz bu çalışmada, Ca, P, Mg ve kemik yapım markırlarından OC ve total ALP düzeylerini ölçtük. Kemik yıkım markırlarından hiçbirini ölçmedik. Gruplar arasında Ca, P ve ALP düzeylerinde herhangi bir anlamlı fark yoktu. Ancak OP grubunda, femur boynu KMY, kalsiyum ($r= 0,734$, $p<0,001$) ve fosfor ($r= 0,617$, $p<0,05$) ile pozitif korelasyona sahipti. Lomber KMY ise ALP ($r= -0,564$, $p<0,01$) ile negatif korelasyona sahipti. OC düzeylerinin gruplar arası istatistiki karşılaştırma sonucunda; OP grubunun OC düzeyinin, MS+OP grubundan anlamlı yüksek ($p<0,05$) olduğu bulundu. Bu durum OP'li hastaların bazılarının OP'ye yönelik tedavi almalarından kaynaklanabileceği gibi insülin direncinin yüksek olmamasından ya da kemik döngüsünün daha hızlı olmasından olabilir. Literatürde PMO'su olan bireylerde serum OC düzeylerinin nasıl etkilendiğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte MS'de OP'nin serum OC düzeyleriyle ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. OC'nin grup içindeki ve bütün gruplardaki KMY ile arasında herhangi bir korelasyona rastlanmadı.

Magnezyum paratiroid hormon salgılanımı ve etkileri üzerinde de önemli rol oynar. İntestinal Mg emilim miktarı diyetin magnezyum içeriğine bağlıdır. Mg homeostazisi primer olarak böbrekler tarafından düzenlenir. Mg, birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör olarak yer almakta, normal kas ve sinir fonksiyonunun sürdürülmesine, kalp ritminin korunmasına ve kemik sağlamlığının devamına yardımcı olmaktadır. Ayrıca protein sentezi ve enerji metabolizmasında da rol alır (211).

Epidemiyolojik ve korelasyon çalışmaları, düşük Mg düzeyinin ateroskleroz (212, 213), HT (212, 214), OP (215), DM (216) gibi birçok patolojik durum ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca insan çalışmaları düşük Mg düzeyinin, artmış inflamasyonla ve oksidatif stresle ilişkili olduğunu işaret etmişlerdir. Kronik inflamasyonla ilişkili olan obezitede de düşük Mg düzeyleri olduğu gözlenmiştir (217). Benzer şekilde hem tip 2 DM'nin hem de MS'nin hipomagnezemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hipomagnezeminin oluşumunda, Mg'nin plazma seviyesinin üriner Mg atılımı ile ve kan glukoz değerleri ile ters orantılı olduğu ve Mg'nin tübüler reabsorpsiyonunun şiddetli hiperglisemi olduğu zaman azaldığı gösterilmiştir (218). Günümüzdeki çalışmalarda hiperinsülineminin kendi başına Mg depleksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu veriler kötü metabolik kontrol varlığında Mg

deplesyonunun patofizyolojisine yeni bir anlam katmıştır. İnsülin direnci ile giden hipertansif vakalarda hiperinsülineminin kendisi Mg deplesyonuna katkıda bulunabilir (219).

Magnezyum, kemikteki makromineralerden biridir. Mg, hem kemik matriksini hem de mineral metabolizmasını etkiler. Mg eksikliği, kemik büyümesinde duraklama, osteoblastik ve osteoklastik aktivitede azalma, osteopeni ve kemik kırılabilirliğinde artışa yol açar. Mg, hidroksiapatit kristallerinin stabilizasyonu aracılığı ile de kemiğin kırılabilirliğini önler ve amorf kalsiyum fosfatı stabilize etmek için ATP ile sinerjistik olarak hareket eder. Hipomagnezemi, D vitamini etkisine periferik direnç, PTH direnci ve hipokalsemi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle Mg düzeyi düşükse, yeterli Ca alımı uygun kemik sağlığını sağlamayabilir (220). Mg ve OP arasındaki bağlantıyı gösteren daha birçok kanıt mevcuttur. Deney farelerinde şiddetli Mg eksikliğinin kemik mineral homeostazında ve kemik metabolizmasında önemli değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler, kemik büyümesinin ve hacminin azalması, artmış veya değişmemiş kalsiyum miktarlarıyla birlikte iskelet fragilitésinin artmasıdır (221). Renal ve intestinal hastalıklar, aşırı alkol alımı, reflü tedavisi için kullanılan antiasidler ve diğer medikal tedaviler, diyetle az Mg alma gibi nedenlerle Mg eksikliği oluşan kişilerde sıklıkla kalsiyum eksikliği, kemik kütlelerinde azalma ve OP gelişir. Bu kemik kaybının ne kadarının Mg eksikliğine, ne kadarının kalsiyum eksikliğine bağlı olduğu net değildir.

Çalışmamızda, OP grubunun Mg ortalaması MS+OP grubu ortalamasından anlamlı yüksekti ($p<0,01$). Ayrıca MS+OP grubunun ortalaması gruplar arasında en düşük değere sahipken OP grubunun ortalama değeri en yüksekti. Böyle bir sonucun olmasının nedenleri üzerinde birkaç hipotez ileri sürülebilir. MS+OP grubunda glukoz, VKİ ve HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olması, OP grubunda bisfosfonat, kalsiyum ve vitamin D3 tedavisi alan hastaların olması ya da MS+OP grubunda yüksek hsCRP sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde daha şiddetli bir inflamasyonun varlığı ile ilgili olabilir.

Son yıllarda, MS ve ateroskleroz gelişiminde adipoz dokunun endokrin ve immün fonksiyonlarına yönelik adipositokinler, inflamatuvar faktörler ve akut faz reaktanları ile ilgili araştırmalara ağırlık verilmiştir (222). Akut faz reaktanları arasında çalışmalara en çok konu olan molekül CRP'dir (223, 224). Çalışmalarda

CRP, tanısal değerinin güçlendirilmesi için yüksek duyarlılıklı (hsCRP) olarak çalışılmıştır. hsCRP'nin MS gelişimi için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (225). Öyle ki, Ridker ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda hsCRP'nin MS kriterleri içerisinde dahil edilebileceği bildirilmektedir (226). Laaksonen ve ark., düşük dereceli inflamasyonun Tip 2 DM ve KVH gelişiminde etkili olduğu fikrinden yola çıkarak MS'li hastalar arasında yaptıkları çalışmada CRP düzeyiyle MS ve diyabet gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda CRP konsantrasyonları 3 mg/L'nin üzerinde olan olguların MS gelişimi için yüksek riske sahip oldukları gözlenmiştir (227). Lee ve ark., çalışmalarında, CRP ile insülin direnci ve ATP III kriterlerine göre tanımlanan MS arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamışlardır. Bir ay boyunca bir üniversite hastanesi check-up ünitesine başvuran 20-84 yaş arası 760 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Bu hastalarda ATP III raporunda tarif edilen MS komponentleri ve hsCRP düzeyleri analiz edilmiştir. Bunun yanı sıra HOMA-IR değerleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak CRP konsantrasyonlarının, yüksek insülin direncine sahip olgularda, düşük insülin direncine sahip olgulara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca CRP ve VKİ, bel çevresi, TG, kan basıncı, glukoz ve HOMA-IR indeksi arasında net bir pozitif korelasyon, CRP konsantrasyonları ile HDL-K arasında ise negatif korelasyon tespit edilmiştir (228).

OP, kemik rezorbsiyonunun kemik yapımından daha baskın olmasından dolayı kemiğin yeniden şekillenmesindeki dengesizlik sonucu meydana gelen bir hastalıktır. Kemiğin fizyolojisinde ve rejenerasyonundaki bu sürece çeşitli faktörler katılmaktadır (229). IL-6 ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinler, immünolojik hastalıklar dışında sağlıklı insanlarda da kemik metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur (230). IL-6, osteoblastlardan, monositlerden ve T hücrelerinden sentezlenir ve osteoklastların aktivasyonuna ve differansiyasyonuna olanak tanır (231). Ayrıca, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın, CRP sentezi için düzenleyici faktörler olduğu kabul edilmiştir (232). KMY ile hsCRP arasında korelasyon çalışması yapan Bae ve ark.'na göre (233); serum hsCRP konsantrasyonunun artması, düşük KMY ve artmış kemik turnover hızına neden olmuştur (234). Bu nedenle serum hsCRP düzeyinin kemik metabolizması ve inflamatuvar cevap ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir ancak bu ilişkinin mekanizmasını tam aydınlatamamışlardır (235).

Önceki çalışmalar osteoporotik fraktürün anlamlı bir belirtecinin serum hsCRP olduğunu ileri sürmüştür (236, 237). Bu nedenle, postmenopozal kadınlarda kronik, düşük-grade inflamasyonun, düşük KMY’de önemli bir faktör olabileceği dikkate alınabilir. CRP ve KMY arasındaki ilişki, üç kesitsel çalışmada incelenmiştir (238-240). Bunlardan ikisinde (238, 239), sağlıklı postmenopozal kadınlarda CRP ile kemik kütlesi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, Koh ve ark.’nın (240) Koreli kadınlarda yaptıkları kesitsel bir çalışmada, yüksek serum hsCRP düzeylerinin düşük KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pasco ve ark., (237) hsCRP ile KMY arasında herhangi bir anlamlı korelasyon bulmasalar da, yaşlı kadınlarda serum hsCRP’nin fraktür riskinin bağımsız bir belirteci olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda en yüksek değerler MS+OP grubunda iken en düşük değerler OP grubunda idi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık yoktu. Ayrıca KMY ile hsCRP arasında herhangi bir anlamlı ilişki de saptamadık. OP grubunun hsCRP düzeyinin, kontrol grubundan düşük olması OP patogenezinde inflamasyonun rol oynamadığı anlamına gelmesi mümkün değildir. Çünkü kontrol hastalarımızın obezite sınırında olması muhtemelen hsCRP düzeyini ve istatistiki sonuçları etkilemiş olabilir. Kontrol grubunda hsCRP’nin; yaş ($r= 0,472$, $p<0,05$), menopoz süresi ($r= 0,588$, $p<0,01$), kilo ($r= 0,690$, $p<0,001$), VKİ ($r= 0,769$, $p<0,001$) ve bel çevresi ($r= 0,725$, $p<0,001$) ile pozitif korele olması bu düşüncemizi desteklemektedir. hsCRP değerlerinin MS+OP grubunda, MS grubuna göre daha yüksek olması MS’de var olan inflamatuvar sürece OP’nin katkısı olabileceği veya MS hastalarında artmış hsCRP düzeylerinin kemik üzerinde olumsuz etkiye neden olabileceği yorumunu getirmemize olanak tanımaktadır.

Nitrik oksit (NO), vasküler endotelde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi tarafından L-argininden sentezlenen vazoaaktif bir maddedir ve vasküler düz kas gevşetici etkisi ile endotel bağımlı vazodilatasyonun ana mediyatörüdür. Bazal NO salınımının bazal vasküler tonusun sağlanmasında ve kan basıncının düzenlenmesindeki rolü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (241, 242). NO’nun vasküler endotelde ateroskleroz gelişimini önleyici çeşitli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Trombosit ve lökositlerin endotele yapışmasını önler, vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu azaltır; LDL-K oksidasyonunu

kısıtlayarak LDL-K'nin aterojenik LDL-K'ye dönüşümünü engeller. eNOS enziminin kronik inhibisyonunun ateroskleroza hızlandığı ve kan basıncında yükselmeye neden olduğu hayvan deneyleriyle ortaya konmuştur (243, 244). Ayrıca NO'nun, endotel fonksiyonunda önemli olduğu bilinmekle birlikte glukoz kullanımını ve insülin sensitivitesini de düzenlediği çalışmalarla desteklenmektedir (245). NO'ya bağlı vazodilatasyon obez ve insülin direnci olan hastalarda bozulmuştur. Sonuç olarak, insülin direnci olan bireylerde NO üretimi azalmıştır (246).

NO çok reaktif bir moleküldür ve bu yüzden çok sayıda potansiyel moleküler hedefi bulunur. Guanilil siklaz'ın (sGC) hem parçasını bağlayarak, bu enzimin aktivitesini artırır (247). Hepsinin sonucundaki cGMP seviyelerinde yükselme cGMP bağımlı protein kinaz kaskadını aktive eder. Protein kinazlar düz kas gevşemesini ve trombosit adezyonunun inhibisyonunu düzenler. İlginç olarak, NOS enziminin hem parçasına NO bağlanması sonucu oluşan konformasyon değişiklikleri enzim aktivitesini inhibe ederek, yüksek NO seviyelerinin NO üretimini kısıtladığı otoregülatuar bir geri bildirim oluşturur (248).

NO'nun diğer biyolojik etkileri proteinlerdeki sülfidril kalıntıları ve demir-sülfür merkezler ile etkileşmesi ile oluşur (247). Son zamanlarda Lander ve ark., (249) küçük GTPaz p21^{ras}'in NO için başka bir moleküler hedef olduğunu göstermiştir. NO, p21^{ras} üzerindeki 118. sistein kalıntısını (Cys118) nitroziller. Bu sayede GTPaz'ı aktifler, map kinaz ve NF-κB sinyal iletim yollarını uyarır. NO aynı zamanda süperoksit anyonları gibi oksijen kaynaklı serbest radikaller ile reaksiyona girerek, peroksinitrit anyon ve hidroksil radikali gibi çok reaktif moleküller oluşturabilir (247). Bu toksik parçaların oluşması lipid peroksidasyonunu indükleyerek inflamatuvar yanıtın karakteristik özelliği olan doku hasarına katkıda bulunabilir (250).

Kemik hücrelerinde NO etkisinin moleküler hedefleri anlaşılamamıştır. Başlarda, bu etkinin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu cGMP'den bağımsız mekanizmalar ile inhibe ettiği düşünülmüştür (251, 252). Ancak son kanıtlar, cGMP bağımlı yolların da dahil olduğunu göstermiştir (253).

Osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerinde NO'nun bifazik etkileri olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar vardır. NO'nun düşük NO konsantrasyonlarının IL-1 ile

indüklenen kemik rezorpsiyonunu güçlendirdiği gösterilmiştir. NOS inhibitörlerinin, *in vitro* olarak IL-1 ile indüklenmiş kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir (254). İzole osteoklastlarda NOS inhibitörlerinin etkinlik ve hareketi inhibe etmesi gözlemine dayanarak, osteoklastlarda sürekli NO üretiminin normal osteoklast fonksiyonu için önemli olduğu düşünülmüştür (255). Ancak iNOS veya eNOS eksikliği gösteren hayvanların kemiklerinin incelenmesi, fizyolojik şartlar altında kemik rezorpsiyonunda büyük bir bozukluk olmadığını göstermiştir. Sonuç olarak bu izoformların osteoklast formasyonunda ya da etkinliğinde önemli olmadıkları düşünülmüştür. Ancak her geçen gün artan bilgiler, iNOS yolağının sitokin ve inflamasyon ile indüklenen kemik kaybında çok önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. İnflamasyon ile indüklenen OP'nin kısmen iNOS yolağı aktivasyonu ile düzenlendiği gösterilmiştir (256). NO'nun yüksek konsantrasyonları osteoklast oluşumunu ve etkinliğini inhibe eder. Hücre ve organ kültürü kullanılan çalışmalarda, IFN- γ 'nın IL-1 ve/veya TNF- α ile kombinasyonu, iNOS ekspresyonunu kuvvetle indüklemiştir. Bunun sonucunda kemik rezorpsiyonunu inhibe eden çok yüksek NO konsantrasyonu oluşmuştur (254, 255). Bu kadar yüksek NO konsantrasyonları, IFN- γ 'nın IL-1 ve TNF- α ile uyarılan kemik rezorpsiyonunda inhibitör etki gösterdiği kanıtlanmıştır (254, 257). NO'nun yüksek seviyelerinin inhibitör etkisi; hem osteoklast oluşumunun hem de aktivitesinin inhibisyonu ve osteoklast öncülerinin NO ile indüklenen apoptozu üzerinden olmaktadır (258). Osteoklastların NO tarafından inhibe edilmesinin olası bir mekanizması da, katepsin K'nin modifikasyonudur. Katepsin K osteoklastlarda çokça sentezlenmektedir ve kemik rezorpsiyonu mekanizmasında kilit rol oynamaktadır (259).

NO'nun osteoblast üzerinde bifazik etkisi olduğu görünmektedir. *In vitro* çalışmalar, osteoblastlarda sürekli olarak üretilen küçük miktarlardaki NO'nun osteoblast gelişimi ve sitokin üretimi üzerinde uyarıcı otokrin bir etkisi olduğunu göstermiştir (260). Bazı yazarların yavaş NO salınımı yapan ajanların *in vitro* olarak osteoblast gelişimi ve farklılaşmasını uyardığını söylemesine rağmen (253, 261), bazı çalışmalarda NO salan ajanların ve NOS inhibitörlerinin osteoblast üzerinde çok az etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etkiler gözlenmiştir (262). Osteoblast fonksiyonlarında NO'nun rolünü destekleyen en önemli çalışmalar eNOS knockout hayvanlarda yapılan çalışmalardan gelmektedir.

İki çalışma grubu hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak eNOS eksikliği gösteren hayvanlarda, kemik oluşumunda ve osteoblast aktivasyonunda büyük bozukluklar olduğunu göstermiştir. Bunlarda eksojen östrojene karşı azalmış anabolik yanıt gelişmiştir. Bunlara sebep olan moleküler mekanizmalar halen tanımlanmamıştır. Ancak pro-inflamatuar sitokinlerin uyarısından sonra olduğu gibi NO'nun yüksek seviyeleri, osteoblast gelişimi ve farklılaşması üzerinde güçlü bir inhibitör etki oluşturmaktadır (253). Son çalışmalar bu durumun; NO'nun osteoblastlar üzerindeki pro-apoptotik etkisine (263, 264) bağlı olabileceğini söylemektedir. Bu pro-apoptotik etkiler kısmen cGMP aracılıdır (253). Bu gözlemler; kemik oluşumunda inflamatuvar sitokinlerin inhibitör etkisini, sitokin aktivasyonu sırasında ve inflamasyon aracılı osteopenili hayvan modellerinde farkedilen azalmış kemik oluşumunu açıklayabilir (261).

Bizim çalışmamızda, NO düzeyleri kontrol grubunda en yüksek iken MS+OP grubunda ise en düşüktü. İstatistiksel olarak kontrol grubu, MS ve MS+OP gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı yüksekti ($p<0,001$), MS+OP grubu ise diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). Kontrol grubunda NO düzeyinin yüksek olması vücudun OP'den korunmak için geliştirdiği kompanseuar bir mekanizmadan kaynaklanıyor olabilir. MS+OP grubunda NO, hsCRP ile ($r=-0,436$, $p<0,05$) negatif koreleydi. MS+OP grubunda artmış inflamasyon, sitokin düzeylerinin ve serbest radikallerin artmasına neden olarak artmış kemik rezorpsiyonuna sebep olmuş olabilir. Ayrıca, MS ve OP patogenezinde rol alan NO'un, bu iki hastalıkta hücresel düzeyde farklı yollar üzerinden etkilerini gerçekleştirdiğini düşünmekteyiz. İnflamatuar süreç uzadıkça bu ayrı yolların zaman içerisinde birbirini tetiklemesi MS+OP grubundaki NO ve KMY düşüşünü açıklayabileceği öngörülebilir.

KMY ve NO arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkiliydi. Özgöçmen ve ark. PMO'lu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın eritrosit enzim aktivitelerini ve MDA ile NO seviyelerini ölçmüşler. Katalaz ve glutatyon peroksidaz eritrosit enzim aktivitelerini OP olmayan sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük, MDA ve NO seviyelerini ise yüksek olarak tespit etmişlerdir. Proksimal femur KMY ölçümlerinin NO seviyeleri ile korele olduğunu bildirmişlerdir (265). Jamal ve ark.,

6201 günlük nitrat kullanan ve 74 intermittant nitrat kullanan hasta arasında yaptıkları çalışmada hastaların kalça ve topuk KMY'lerini ölçmüşlerdir. Günlük nitrat alan kadınların almayanlarla kıyaslandığında kalça KMY değerlerinin önemli derecede yüksek olduğunu fakat topuk KMY değerlerinin benzer olduğunu saptamışlardır. Ancak intermittant nitrat kullanan hastalarda kalça ve topuk KMY değerleri önemli derece yüksek bulunmuş (266). Beacker ve ark., 30 sağlıklı erken postmenopozal hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların yarısına günlük oral 18 gr L-arjinin (NO'nun doğal prekürsörü) ve diğer gruba 18 gr dekstroz plasebo olarak vermişlerdir. Kemik rezorpsiyonunu azaltmada ve kemik yapımını arttırmada etkili bulamamışlardır (267). Van't Hof ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, nNOS knockout farelerde kemik kütlelerinin arttığını ve kemik döngüsünün azaldığını rapor etmişlerdir (268). nNOS izoformları farelerde kemik kütlelerinin regülasyonunda ve kemik döngüsünde önemli rol oynamaktadır. Diğer taraftan NO vericilerinin farklı dozlarının overiektomize ratları OP'den koruduğu rapor edilmiştir (269). Çalışmamızda, bütün grupların lomber vertebra KMY düzeyleri, NO düzeyleri ile pozitif korele iken femur boynu KMY ile herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu durum olasılıkla trabeküler kemiğin, metabolik etkilere kortikal kemikten daha duyarlı olmasından kaynaklanabilir. Ancak bu mekanizmayı aydınlatacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Paraoksonaz-1 (PON1) karaciğerde sentezlenip HDL-K üzerinde lokalize olan bir proteindir. Aynı zamanda kalsiyum bağlı bir esteraz olup okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahip bir enzimdir ve bu yüzden de lipoproteinleri (HDL-K, LDL-K) ve membranları oksidatif modifikasyona karşı korumaktadır (270). PON1'in, antioksidan mekanizma olarak önemi buradan kaynaklanmaktadır. Lipid bileşimi (lipid içeriğinin yüzdesi veya lipid peroksidasyon ürünü) ve lipid-apoprotein etkileşimi, lipoproteinlerin yapısal organizasyonu ile fizikokimyasal özelliklerinde önemlidir (271). HDL-K'nin okside olmasıyla birlikte *reverse* kolesterol transportu düzenleme kabiliyeti bozularak antiaterojenik aktivitesi azalırken aynı zamanda lipoproteinleri ve membranları oksidatif hasardan koruma yeteneği de kaybolmaktadır (272). Yazarlar HDL-K'nin doğal antioksidan özelliğinin kaybolmasına modifiye HDL-K durumunun neden olduğunu ileri

sürmüşlerdir. Yapılmış çalışmalarda da HDL-K kompozisyonunun PON1 aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (272, 273).

Dislipidemi, DM, ilerleyen yaş, sigara gibi oksidatif stresle ilişkili durumlarda düşük PON1 aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte oksidatif stres aynı zamanda MS'nin bir anahtar komponenti olan insülin direnciyle de alakalıdır. PON1 aktivitesi ile MS arasındaki bu ilişki çalışmalarda araştırılmıştır. Çalışmayla ilgili olarak MS'li bireylerde lipid peroksidlerinin artmış olmasıyla birlikte PON1 aktivitesinin azalmış olduğu bulunmuştur (274).

MS ve KVH ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. MS'nin bireylerde KAH insidans ve şiddetini arttırdığı görülmüştür. Konuyla ilişkili olarak Graner ve ark., (275) PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun KAH'li bireylerde daha düşük olduğunu ve bu düşüklük ile KAH şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğuna işaret etmişlerdir. Aynı zamanda arilesteraz aktivitesinin de PON1 ile birlikte bu hastalarda düşük olduğu görülmüştür (276).

Yapılmış birçok çalışmada PON-1 genotipinden bağımsız olarak serum PON1 aktivitesinin Tip 1 ve 2 DM'li hastalarda azaldığı gösterilmiştir (276). Bu, düşük oranda senteze, yüksek oranda katabolizmaya ve artmış oksidatif strese veya HDL-K ve/veya PON1'in glikasyonuna bağlanmaktadır (277). Tip 1 diyabetiklerde glukoz seviyesi <10 mmol/l olanlarla kıyaslandığında; yüksek glukoz değerleri olan hastalarda (>10mmol/l) PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (278). Tip 2 diyabetlilerde azalmış serum PON1 aktivitesinin hastaların okside LDL-K seviyeleriyle ve vasküler komplikasyonlarla korele olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (279, 280).

Osteoporoz varlığı ile ateroskleroz gelişimi arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmektedir (281, 282). Son zamanlarda, okside olmuş lipidlerin, hem osteoklastik hücreleri hem de osteoblastik hücreleri hedef alarak kemik üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği kanıtlanmıştır. Osteoporotik kemik kaybı kısmen artmış osteoklastik aktivitenin bir sonucu olarak gelişmiş kemik rezorpsiyonu nedeniyle oluşmaktadır (231). Ayrıca, kemikte ve osteoblastlarda, osteoblastik farklılaşma okside olmuş lipidler tarafından inhibe edilir (175, 283). OP oluşturulan sıçanların kemiklerinde ve OP'si olan hastaların kemik damarlarının etrafında lipid birikiminin olduğu gösterilmiştir (284). İmmatür osteoblastların, kemik damarlarının

hemen bitişiğindeki subendotelial matriksle direkt ilişkisi olması nedeniyle, subendotelial matriks içinde lipid birikimi, osteoblastların farklılaşmasını inhibe ettiği düşünülebilir. Bununla birlikte, okside lipidlerin osteoklastik farklılaşmanın güçlü bir uyarıcı olan monosit kemoatraktan faktörün endotelial ekspresyonunu indüklemesi nedeniyle, kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunabilir (285). OP kısmen de yaşlanma ile osteoblastlar tarafından azalmış kemik oluşumunun bir sonucudur. Böylece arter duvarına benzer şekilde, lipoproteinler ve lipidler kemikte birikir ve oksidasyona uğrar ve bunlar osteoblastik hücreler de dahil olmak üzere kemiğin hücresel bileşenlerini etkiler ve kemik oluşum aktivitesini inhibe edebilir (286). Başkol ve ark. 26 osteoporotik ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada osteoporotik grupta lipid antioksidanı olarak bilinen PON1’de anlamlı azalma tespit etmişlerdir (5). PON1 aktivitesindeki azalmanın lipid peroksidasyonunun ve serbest radikallerin artışına bağlamışlardır. Kumon ve ark., proinflatuar sitokinlerin PON1 aktivitesini azalttığını bildirmişlerdir (287). Osteoporotik hastalarda yapılan başka bir çalışmada proinflatuar sitokinlerin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (288). Berköz ve ark.’nın yaptıkları çalışmada, deneysel olarak OP modeli oluşturulmuş sıçanların kalp dokularındaki PON1 ve ARE aktiviteleri düşük bulunmuş ve bu durumun HDL-K oksidasyonunu artırarak KVH açısından risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (289).

Çalışmamızda, en düşük PON aktivite düzeyi OP grubunda iken en yüksek aktivite ise kontrol grubuna aitti. Kontrol grubu, OP ve MS grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek PON aktivitesine sahipti ($p<0,001$ ve $p<0,05$, sırasıyla). MS ve MS+OP gruplarının PON aktiviteleri, OP grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,05$ ve $p<0,001$, sırasıyla). Ayrıca, en düşük ARE aktivite düzeyine OP grubunda rastlanmasına karşın en yüksek aktivite ise MS+OP grubuna aitti. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

OP grubundaki sonuçlar her ne kadar yukarıda açıkladığımız bilgiyle korele olsa da bu grupta HDL-K düzeyinin diğer gruplardan yüksek olması şaşırtıcıydı. Bizim çalışmamızı destekler şekilde; Purnima ve ark., prematür KAH olan hastalarda PON1 aktivitesini değerlendirmişlerdir. Geleneksel risk faktörleri yokluğunda bu hastalarda PON1 aktivitesinin değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada KAH olan grupta belirgin PON1 aktivitesinde azalma tespit edilmişken

ortalama HDL-K konsantrasyonunda azalma bulunmamıştır. Bu durumda serum PON aktivitesinin HDL-K konsantrasyonundan ziyade HDL-K üzerindeki PON molekül sayısına bağlı olabileceği vurgulanmıştır (290). Daha sonra küçük bir çalışmada; yüksek HDL-K'si fakat düşük PON1 seviyesi olan hastaların, düşük HDL-K ama yüksek PON1 seviyesi olan hastalara oranla KVH'ya daha yatkın oldukları gösterilmiştir. HDL-K'nin LDL-K oksidasyonunu önleme kapasitesinin, HDL-K'nin konsantrasyonundan daha önemli olduğu vurgulanmıştır (291). Mackness ve ark. ise, PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun KVH için PON1 genotipinden çok daha iyi bir prediktör olduğunu göstermişlerdir (292).

HDL-K'nin paraoksonaz aktivitesi üzerindeki etkisini azaltmak için PON/HDL-K oranını belirledik. Çalışma gruplarında PON/HDL-K oranı en yüksek MS+OP grubunda iken en düşük değer OP grubundaydı. OP grubunun diğer gruplardan anlamlı düşük değere sahipti ($p < 0,05$). Bu durum PON1 aktivitesinde önemli değişiklere yol açan polimorfizminden kaynaklanıyor olabilir.

PON aktivitesinin, KMY üzerine etkisini inceleyen çok az çalışma vardır. Postmenopozal 97 sağlıklı Türk kadını üzerinde yapılan bir çalışmada, DEXA ile ölçülen KMY ve PON1 aktivitesi arasında hiçbir korelasyon gözlenmemiştir (293). Benzer şekilde Japon postmenopozal kadınlarda, serum PON1 aktivitesi ile lomber vertebra ve femur boynu KMY ilişkili bulunmamıştır (294). Shaffer ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 60 yaş ve üzeri olan kadınlarda bütün vücut alanlarındaki KMY, PON1 aktivitesi ile pozitif ilişkiye, HDL-K ile negatif ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir (295). Kore'de yapılan başka bir çalışmada ise PON1 polimorfizminin postmenopozal kadınlarda osteoporotik kırık riskini belirleyen genetik bir markır olabileceği ileri sürülmüştür (296). Bizim çalışmamızda ise PON aktivitesi ile lomber vertebra ve femur boynu KMY arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Ancak gruplar içerisinde ise PON ile KMY arasında bir ilişkiye rastlamadık.

Bununla birlikte PON1 aktivite ve konsantrasyonunu etkileyen birçok faktörün olduğu da unutulmamalıdır. PON1 aktivitesi okside LDL-K ile inaktive olurken antioksidanlarla korunmaktadır. Genetik faktörler ve çevresel faktörler PON1 ekspresyonunu ve aktivitesini düzenler. PON1 aktivitesi bireyler arasında (10 kattan 40 kata kadar) ve etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir (297, 298). Serum PON1 düzeyinin ve aktivitesinin bireyler arasında değişken oluşunun bir

nedeni de PON genindeki kodlama ve promoter bölgelerinde çok sayıda polimorfizm bulunmasıdır. Bireyler arasındaki değişkenliğin diğer sebebi beslenme şekli ve alışkanlıklardır. Sigara PON1 düzeyini geri dönüşsüz olarak azaltır. PON1 aktivitesi ayrıca gebelik, akut faz reaksiyonları, Apo A-I metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir. Ayrıca yapılan bir çalışmada, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaştan artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (299).

Sonuç olarak OP gelişiminde veyahut MS zemininde OP gelişiminde proinflatuar sitokinler, lipid peroksidasyonunun ve protein oksidasyonunun artışı, PON1 gibi antioksidanların ve çift yönlü etki mekanizması olan NO gibi osteoklast aktivasyonunu baskılayan radikallerin azalışının etkili olabileceği kanısındayız.

DEXA, OP tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir. Kısa ölçüm süresi, kolay ölçüm yapılması, düşük radyasyon dozu ve duyarlılığın yüksek olması nedeniyle DEXA, OP tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. DEXA ile belirlenen KMY, T ve Z skorlarına göre tanı konulmaktadır. Düşük KMY'nin OP ve oluşabilecek kemik kırıkları için önemli bir belirteç olduğu bilinmektedir. Biz çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarının lomber vertebra ve femur boynu KMY, T ve Z skorlarını DEXA yöntemi kullanarak belirledik. Kontrol grubunun lomber vertebra (L1-L4) KMY'si, OP ve MS+OP gruplarına göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MS grubunun lomber vertebra KMY'si ise MS+OP ve OP gruplarından anlamlı yüksekti ($p<0,001$). L1-L4 vertebraların T ve Z skorlarına göre istatistiksel olarak değerlendirme yapıldığında gruplar arasındaki ilişkiler lomber vertebra KMY'si ile aynıydı. Çalışma grubumuzun femur boynu KMY, T ve Z skorlarını değerlendirdiğimizde ise benzer sonuçları bulduk; kontrol grubunun femur boynu KMY'si, OP ve MS+OP gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MS grubunun femur boynu KMY'si ise MS+OP ($p<0,01$) ve OP ($p<0,001$) gruplarından anlamlı yüksekti. Femur boynunun T skorunun gruplar arasındaki ilişkisi incelendiğinde femur boynu KMY'si ile benzerdi. Femur boynu Z skoru ise kontrol grubunun sadece OP grubundan anlamlı yüksekti ($p<0,001$). MS grubunun Z skoru, OP ve MS+OP gruplarından anlamlı yüksekti [$(p<0,001)$, ($p<0,05$), sırasıyla].

OP grubunun KMY'si beklenildiği gibi en düşük düzeyde idi. Obezitenin ve insülin direncinin OP'ye karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (300). İnsülinin

iskelette differansiye olmuş osteoblast fonksiyonunu stimüle ederek kemik matriksinin sentezini hızlandırdığı ileri sürüldüğünü ve obezitenin KMY'yi arttırıcı etkisinin çoğu zaman obezite ile birlikte seyreden hiperinsülinemiye bağlı olabileceğini daha önce belirtmiştik (184). Benzer şekilde bizim çalışma grubumuzda MS olan hastaların KMY'si OP ve MS+OP gruplarından anlamlı yüksekti ancak kontrol grubundan düşüktü. Burada bir çelişki olduğu kanısındayız. Kontrol grubunun hem insülin düzeyi, hem VKİ, hem de vücut ağırlığının MS grubundan daha düşük olmasına karşın, MS grubunun kontrol grubundan daha düşük KMY değerine sahip olması obezite ve kemik ilişkisi dışında başka faktörlerinde etkili olabileceği fikrini uyandırmıştır.

İnsülin direncinin OP ile ilişkisinin bilinmesine rağmen literatürde MS'nin OP ile ilişkisi araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (127, 301). Kinjo ve arkadaşlarının (302) MS'li 1773 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, yaş ve cinsiyet faktörleri göz ardı edildiğinde MS'li hastalarda MS'li olmayanlara göre femur boynu T skoru değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca MS komponent sayısı, insülin direnci ve açlık plazma glukozunda artış olduğunda, KMY ölçüm düzeylerinde de artış olduğu saptanmıştır. Bu araştırmacılar MS'li hastaların serum CRP düzeyleri arttıkça KMY ölçüm değerlerinde azalma eğilimi olduğunu göstermişlerdir. Buna göre MS'deki düşük dereceli inflamasyonun kemik kütlesi üzerindeki negatif etkisinin yağ dokusunun veya insülin direncinin kemik kütlesi üzerindeki koruyucu etkisini yok ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bunlara karşın, Şahin G ve ark., 100 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında serum insülin düzeyleri ile ölçülen tüm iskelet KMY arasında bir ilişki saptamamışlardır (303).

Biz, çalışmamızda hasta gruplarının lomber vertebra ve femur boynu KMY düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon analizi yaptık. OP grubunda, femur boynu KMY ile insülin ($r= 0,446$, $p<0,05$), MS grubunda ise lomber vertebra KMY ile insülin ($r= 0,481$, $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak MS+OP grubunda insülinin, herhangi bir bölgenin KMY'si ile ilişkisi yoktu. Tüm grupların lomber vertebra ve femur boynu KMY düzeylerinin, insülin ve HOMA-IR ile pozitif korele olduğu saptandı ($p<0,001$).

Kore'de, 45 yaş üzeri 2165 pre- ve postmenopozal MS olan ve olmayan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, KMY değerlendirilmiştir (304). Çalışma

sonucunda MS'nin, postmenopozal grupta femur boynu ve lomber vertebra KMY'si ile ve premenopozal grupta lomber vertebra KMY'si ile negatif korelasyona sahip olduğu ve bu anlamlılığın, değişkenler için düzeltme yapılmasından sonra da devam ettiği bildirilmiştir. Premenopozal gruptaki MS'li kadınlar ise lomber vertebrada düşük bir KMY'ye sahip iken femur boynu KMY'de ise bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak, premenopoz veya erken postmenopoz sırasında femur boynu KMY'sindeki azalmanın lomber omurgadan daha yavaş olabileceği ve bu durumun kemik üzerinde östrojenin koruyucu etkisinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kadınlarda östrojen eksikliği, özellikle vertebra gibi trabeküler kemikte hızlı bir kemik kaybına, kortikal kemikte ise daha yavaş bir kemik kaybına neden olabilir. 50 yaş ve üzerindeki 352 erkek ve 468 kadın üzerinde yapılan başka bir çalışmada (301), KMY ile MS arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Aynı çalışmada, yüksek santral obezite ve yüksek TG veya DKB gibi MS'nin spesifik komponentlerine sahip insanlarda kemik mineral kaybının daha az olabileceğini belirtmişlerdir.

Serum lipidleri ile KMY arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir tane çalışmada serum lipidlerinden özellikle total kolesterolün, KMY üzerine etkisinden ziyade vertebral fraktürler üzerinde bir etki oluşturduğu gösterilmiştir (305). Diğer bir çalışma postmenopozal kadınlarda KMY ile serum lipidlerinden özellikle HDL-K arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (178). Halbuki bazı çalışmalar ise KMY ile HDL-K arasında negatif bir ilişki, total kolesterol, TG ve LDL-K arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve vücut ağırlığı ve yağ kitlesi için düzeltme yapıldıktan sonra bu korelasyonların anlamlı kaldığı bildirilmiştir (128, 306). Bizim çalışmamızda da, yukarıda söz edilen sonuçlara benzer şekilde OP grubunda lomber vertebra KMY ile HDL-K ($r= 0,643$, $p<0,01$) arasında pozitif bir ilişki bulunurken diğer gruplar arasında böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ancak ilginç olarak, MS grubunda femur boynu KMY ile LDL-K ($r= -0,550$, $p<0,05$) arasında negatif ilişki varken MS+OP grubunda ise lomber vertebra ve femur boynu KMY ile LDL-K ($r= 0,433$, $p<0,05$) arasında pozitif yönde ilişki olduğu belirlendi. Bu durum belki de MS olan bireylerde, OP gelişiminin lipid metabolizmasındaki değişikliklerin sonucunda gelişebileceği fikrini vermektedir.

Kan basıncı ve kemik arasındaki ilişki hakkında çelişkili bilgiler vardır. Yapılan Camargo çalışmasında, KMY ile açlık plazma glukozu, TG ve HDL-K düzeyleri arasında bir ilişki bulmamalarına karşın HT ile KMY arasında direkt bir pozitif ilişki bulmuşlardır (307). Benzer şekilde Litfeldt ve ark.'nın (140) çalışmasında kadınlarda lomber omur ve femur boynu KMY ile HT arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak yaşlı kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada HT'nin yüksek kemik kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (139). Başka bir çalışmada ise postmenopozal kadınların büyük kısmında SKB veya DKB ile herhangi bir vücut KMY'si arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (149). Bizim çalışmamızda ise OP grubunda lomber KMY ile DKB ($r= 0,441$, $p<0,05$) arasında pozitif korelasyon saptadık. Diğer gruplarda, ne DKB'nin ne de SKB'nin KMY ile herhangi bir ilişkisi yoktu. Bu durum, HT'nin bu hastalıklar ile ilişkisi olmadığı ya da KMY'yi etkilemediği anlamına gelmemelidir. Hasta sayımızın az olması ve hastaların anti-hipertansif ilaç kullanımlarının yüksek olması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Obezite ve OP dünyada milyonlarca insanı etkileyen yaygın hastalıklardır. Son yıllarda, obezite ve OP arasındaki ilişki hem epidemiyolojik bir bakış açısıyla ve hem de temel araştırma açısından aktif olarak incelenmiştir ve ortak patojenik bağlantılar öne sürülmüştür (308, 309). Genellikle obezitenin, kemik dokusu üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu kabul edilmesine rağmen, bazı çalışmalar tam tersini ortaya koymuştur, obezitenin yararlı olmadığı veya OP üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (310). Obezite ve OP arasındaki ilişki obezitenin nasıl tanımlandığına bağlı olarak değişir. Obezite, VKİ veya vücut ağırlığı temeli üzerine tanımlanmış ise, kemik mineral kaybı veya vertebra kırıklarına karşı koruyucu bir faktör olarak görünebilir. Ancak obezitede, vücut yağ yüzdesi esas alınıyorsa, OP için bir risk faktörü olabilir (127). Çalışmamızda tüm gruplardaki KMY'nin diğer parametreler ile ilişkisini incelediğimizde; vücut ağırlığı ve VKİ'nin bütün vücut alanlarında KMY ile pozitif korele olduğunu belirledik ($p<0,001$). Yapılan bir çalışmada, vücut ağırlığının KMY ile pozitif ilişkili olduğu ve vertebral fraktürler için koruyucu bir faktör olduğu gözlenmesine karşın vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi KMY ile negatif ilişkili bulunmuş ve vertebral fraktürler için risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir (127).

VKI'nin kadın ve erkeklerde KMY için güçlü prediktörlerinden birisi olduğu kabul edilmektedir (311) fakat KMY ve santral obezite arasındaki ilişki konusundaki kanıtlar çelişkilidir. 20-60 yaş arasındaki sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada santral obezite, distal radiusta düşük kemik kütlesi ile anlamlı ilişkili bulunmuş (312). Yapılan başka bir çalışmada, primer OP'li kadın ve erkeklerin düşük VKI'ye sahip oldukları ancak bel/kalça oranlarının kontrollerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (313). Bu iki sonuç osteopeni ve/veya OP'nin, MS'nin anahtar komponenti olan bel çevresi ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Bununla birlikte, obez kadınlarda yapılan vaka-kontrol çalışmasında santral obezitenin, VKI'den bağımsız olarak distal ve proksimal radiusta yüksek KMY ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (314). Ancak Kore'de yapılan bir çalışma, postmenopozal kadınların vücut ağırlığı için düzeltme yapıldıktan sonra düşük KMY'ye sahip olduklarını ve bu ilişkinin en önemli faktörünün bel çevresi olduğunu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak; visseral yağdan salınan inflamatuvar sitokinlerin kemik kaybına neden olan en önemli faktör olabileceğini öne sürülmüştür (129). Çalışmamızda grupların lomber ve femur boynu KMY değerleri ile bel çevresinin pozitif korele olduğu saptandı ($p<0,001$). Çalışmamızı destekler şekilde; Camargo çalışmasında, bel çevresi lomber vertebra ve femur alanlarındaki KMY ile pozitif ve anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (307).

MS grubunun VKI, bel çevresi, insülin, TG ve LDL-K düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı yüksek olması, HDL-K, NO ve PON1 düzeylerinin ise anlamlı düşük olması MS grubunun KMY değerinin kontrol grubundan anlamlı olmayan düşüklüğünün nedeni olabilir. Ek olarak MS grubunun, kontrol grubundan yüksek hsCRP, SKB ve DKB değerlerine sahip olması bu düşüklüğe katkıda bulunabilir. Kontrol grubundaki hastaların obezite sınırında olması bu grubun KMY düzeyinin yüksekliğine neden olarak istatistiksel değerlendirmeyi etkilemiş olabilir. Çalışmamıza göre artmış vücut ağırlığına ve hiperinsülinemiye MS komponentlerinin eklenmesi KMY'nin azalmasında rol oynayabilir. Bu durum MS'nin kemik için koruyucu bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Kore'de 2888 katılımcının (40 yaş üzerinde 1108 postmenopozal kadın ve 1780 erkek) dahil edildiği bir çalışmada, çalışmamızı destekler şekilde, bütün değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra, MS'li hastalarda femur boynu KMY düzeyinin anlamlı derecede

düşük olduğunu ve MS bileşenlerinin sayısının artışıyla KMY düzeyinin azaldığını ortaya koymuşlardır (129). Kore’de, 18 yaş ve üstü 2548 kadının katıldığı başka bir çalışmada da yaş, boy, kilo, alkol kullanımı, sigara ve egzersiz gibi değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra MS olan kadınların daha düşük vertebral KMY’ye sahip olduğu bildirilmiştir (315). MS+OP grubunun yaş ortalamasının ve menopoz süresinin, MS grubundan anlamlı yüksek olması ve aynı zamanda NO düzeyinin anlamlı düşük olması; MS’li hastaların, yaş artışı ile beraber kemik kaybına maruz kalabileceğini ve bu kemik kaybının altında yatan nedenin ise NO düzeyinin azalması olabileceğini düşündürmektedir. MS+OP grubunda NO’nun hsCRP ile negatif korele ($r = -0,436$, $p < 0,05$) olması, artmış inflamasyonun NO üzerinden kemik üzerinde olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak; MS’li hastalarda visseral adipozitenden kaynaklanan düşük derece inflamasyon, genel obezitenin koruyucu etkisini elimine ederek kemik kaybı ile ilişkili olabilir.

OP ve MS arasındaki biyokimyasal mekanizmaların açığa çıkarılması, bu hastalıklar için önlem alınmasını, maliyetin düşmesini ve yaşam kalitesinin bozulmamasını sağlayabileceğinden önem arz etmektedir. Ancak OP’nin kırık gelişinceye kadar sessiz kalması, MS’nin ise birkaç parametrenin kombinasyonu olarak tanımlanması ortak biyokimyasal mekanizmaların açığa çıkarılmasında güçlükler neden olmaktadır. MS parametrelerinin her birinin kemik gelişimi, yıkımı ve remodelingi üzerine olan etkisi henüz netliğe kavuşmamıştır ve saptanan sonuçlar çelişkilidir. MS ve OP arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için büyük bir popülasyon üzerinde yapılan, uzun süre takip edilen ve tetkik sonuçlarını etkileyen durumların kontrolünün sağlanabildiği çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ve Dahiliye Endokrinoloji Anabilim Dalları tarafından ortak yürütülen bu tez çalışmasında, postmenopozal kadınlarda metabolik sendrom ve osteoporoz arasındaki ilişki biyokimyasal parametreler ile birlikte incelenmiştir. Aşağıdaki sonuçlar ulaşıldı;

1. Kontrol ve MS gruplarının yaşı ve menopoza süresi, OP ve MS+OP gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı düşüktü.
2. OP grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı düşük vücut ağırlığı ve VKİ'ye sahipti. MS grubunun VKİ değeri kontrol grubundan anlamlı yüksekti.
3. MS grubunun bel çevresi, kontrol ve OP gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti. MS+OP grubunun bel çevresi ise OP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti.
4. Kontrol ve OP grupları, MS+OP grubuna göre anlamlı düşük SKB'ye sahiplerdi.
5. OP grubu, MS+OP ve MS gruplarına göre anlamlı düşük DKB'ye sahipti.
6. MS+OP grubunun glukoz değerleri, OP grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti.
7. MS grubunun TG düzeyi, OP ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti. MS+OP grubunun TG düzeyi ise kontrol grubundan anlamlı yüksekti.
8. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MS ve MS+OP gruplarında HDL-K düzeyleri anlamlı düşük iken, OP grubunun HDL-K düzeyi ise MS ve MS+OP gruplarına göre anlamlı yüksekti.
9. Kontrol grubunun LDL-K değerleri, MS grubu ve OP grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşüktü. OP grubunun LDL-K değerleri ise MS+OP grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti.
10. MS grubunun insülin düzeyi ortalaması, kontrol ve OP gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti. MS+OP grubunun insülin düzeyi ise OP grubundan anlamlı yüksekti. Ayrıca OP grubunun

HOMA-IR düzeyi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüktü.

11. OP grubunun Mg ve OC değerleri, MS+OP grubundan anlamlı yüksekti.
12. MS+OP grubunun NO düzeyi diğer gruplardan anlamlı düşüktü. Ayrıca, MS grubunun NO düzeyi kontrol grubundan anlamlı düşüktü.
13. Kontrol grubunda, OP ve MS grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek PON aktivitesi saptandı. OP grubunun PON aktivitesi düzeyi, MS ve MS+OP gruplarından anlamlı düşüktü. Ayrıca, OP grubunun PON/HDL-K oranı diğer gruplara nazaran anlamlı düşüktü.
14. Kontrol grubunun lomber vertebra KMY'si, OP ve MS+OP gruplarına nazaran anlamlı yüksekti. MS grubunun lomber vertebra KMY'si ise MS+OP ve OP gruplarından anlamlı yüksekti. Lomber vertebraların T ve Z skorlarının gruplar arasında ilişkisi, lomber vertebra KMY'si ile benzerdi.
15. Kontrol grubunun femur boynu KMY'si, OP ve MS+OP gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti. MS grubunun femur boynu KMY'si ise MS+OP ve OP gruplarından anlamlı yüksekti. Ayrıca, kontrol grubunun T skoru, femur boynu KMY ile benzerdi. Kontrol grubunun femur boynu Z skoru ise sadece OP grubundan anlamlı yüksekti. MS grubunun Z skoru, OP ve MS+OP gruplarından anlamlı yüksekti.
16. Lomber vertebra ve femur boynu KMY ile yaş ve menopoz süresi arasında negatif korelasyon saptanırken boy, kilo, VKİ ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptandı.
17. Femur boynu ve lomber vertebraların KMY değerleri ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı.
18. NO düzeyi, lomber KMY ile pozitif korele iken femur boynu KMY ile istatistiksel olarak bir ilişkisi yoktu.
19. PON aktivitesi, lomber ve femur boynu KMY ile pozitif korelasyona sahipti.

- 20.OP grubunda; lomber KMY, menopoz süresi, yaş ve ALP ile negatif korele iken, boy, HDL-K, femur boynu KMY ve DKB ile pozitif korele idi. Femur boynu KMY ise, bu hasta grubunda lomber KMY, kalsiyum, fosfor ve insülin ile pozitif korele idi.
21. MS grubunda; lomber KMY, insülin ve femur boynu KMY ile pozitif koreleydi. Femur boynu KMY ise lomber KMY ile pozitif, LDL-K ile negatif korele idi.
22. MS+OP grubunda; lomber KMY'nin, menopoz süresi ve yaş ile negatif korele, LDL-K ve femur boynu KMY ile pozitif korele olduğu saptandı. Femur boynu KMY'si ise benzer şekilde yaş ile negatif korele iken LDL-K, ARE aktivitesi ve lomber KMY ile pozitif korele olduğu saptandı.

Bizim çalışmamızda artmış vücut ağırlığının ve buna bağlı meydana gelen insülin direncinin, KMY üzerinde olumlu bir etki yarattığı görünmektedir. Ancak artmış vücut ağırlığına ve hiperinsülinemiye MS komponentlerinin eklenmesi KMY'nin azalmasında rol oynayabilir. Bu durum MS'nin kemik için koruyucu bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Her ne kadar östrojenin ve artan vücut ağırlığına bağlı mekanik yüklenmenin OP'ye karşı koruyucu olduğu inkâr edilemeyecek bir gerçek olsa da genetik faktörler, çevresel faktörler, beslenme ve yaşam stiline OP gelişimi üzerine etkisi de yadsınamaz. OP gelişiminde veyahut MS zemininde OP gelişiminde proinflamatuvar sitokinler, lipid peroksidasyonunun ve protein oksidasyonunun artışı, PON1 gibi antioksidanların ve çift yönlü etki mekanizması olan NO gibi osteoklast aktivasyonunu baskılayan radikallerin azalışının etkili olabileceği kanısındayız. MS olan hastalarda PON1 ve NO düzeylerinin ilerde oluşabilecek OP için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca, MS tanısı alan hastaların yaşam stilini değiştirmelerinin sağlanması ve medikal tedavi ile var olan inflamasyonun azaltılması OP'ye karşı koruyucu olabilir. Çünkü MS'li hastalarda visseral adipoziteden kaynaklanan düşük derece inflamasyon, genel obezitenin koruyucu etkisini elimine ederek kemik kaybı ile ilişkili olabilir. MS ve OP arasındaki savunduğumuz bu ilişkinin ortaya çıkması için daha geniş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kwan Kyu Park, Sung-Jae Kim, Eun Su Moon. Associations between bone mineral density and metabolic syndrome in postmenopausal Korean women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69:145-52.
2. Kania DM, Binkley N, Checovich M, Havishurst T, Schilling M, Ershler WB. Elevated plasma levels of interleukin-6 in postmenopausal women do not correlate with bone density. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:236-9.
3. Ferrari SL, Ahn-Luona L, Garnero P, Humphries SE, Greenspan SL. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:255-9.
4. Hukkanen M, Platts LA, Lawes T, Girgis SI, Konttinen YT, Goodship AE, MacIntyre I, Polaj JM. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *Bone.* 2003;32: 142-9.
5. Başkol G, Demir H, Çavdaroğlu B, Başkol M, Koçer D. Assessment of paraoxonase 1 activity and malondialdehyde levels in patients with osteoporosis. *Erciyes Tıp Derg.* 2007;29(4):268-73.
6. Reaven G. The metabolic syndrome or the insülin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin.* 2004;33:283-303.
7. Bethene Ervin R. Division of health and nutrition. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 Years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *National Health Statistics Reports.* 2009;13:1-7.
8. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. Prevalence of metabolic syndrome in the world and Turkey. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(3):18-24.

9. NHLBI/AHA Conference Proceedings definition of metabolic syndrome report of the national heart, lung, and blood institute/American heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome :a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik sendrom klavuzu. Ankara: Tuna Matbaacılık;2009.
13. Hong Y, Pedersen NL, Brisman K, de Faire U. Genetic and enviromental architecture of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Genet*. 1997;60(1):143-52.
14. Hunt KJ, Heiss G, Sholinsky PD, Province MA. Familial history of metaboilc disorders and multiple metabolic syndrome: the NHLBI family hearth study. *Genet Epidemiol*. 2000;19(4):395-409.
15. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2007;375:20–35.
16. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med*. 2005;22:674-82.
17. Bloomgarden ZT. Insulin resistance: current consepts. *Clin Ther*. 1998;20(2)216-31.
18. Petersen KF, Shulman GU. Etiology of insuline resistance. *Am J Med*. 2006;11(5A):10-6.

19. Ford ES, Gles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
20. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
21. Ryan MC, Farin HMF, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008;102:40-6.
22. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK. Relationship of fat distribution to glucose tolerance. Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. *Diabetes*. 1986;35:411-5.
23. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin*. 2004;33(2):267-82.
24. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pendrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1997;317:350-7.
25. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2399-403.
26. Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2088-97.
27. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft DC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:965-73.
28. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension*. 1999;33:537-41.

29. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Tremblay A, Moorjani S, Lupien PJ, Thériault G, Bouchard C. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes.* 1990;14:293-302.
30. Miccoli R, Ceraudo AM, Manfredi SG, Odoguardi L, Navalesi R. Atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Cardiologia.* 1999;44:885-99.
31. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes.* 1992;41:826-34.
32. Byrne CD, Wild SH. *The metabolic syndrome.* John Wiley and Sons, Ltd. 1th ed. 2005.
33. Fontbonne B, Eschwegw E, Cambien F, Richard L, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet M, Claude R, Rosselin E. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Result from 11-year follow up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia.* 1989;32:300-4.
34. Gerich J.E. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes Mellitus: Impaired Insulin Secretion versus Impaired Insulin Sensitivity. *Endoc Rev.* 1998;19:491-503.
35. Hsueh WA, Lyon CJ, Quimiones MJ. Insulin Resistance and the Endothelium. *Am J Med.* 2004;117:109-17.
36. Berberoğlu Z, Demirağ HNG. Metabolik sendrom: Endotel disfonksiyonu, subkilinik inflamasyon ve hiperkoagülabilite. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2(3):60-70.
37. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III 27-32.
38. Dandona Paresh, Aljada Ahmad, Chaudhuri Ajay, Mohanty Priya, Garg Rajesh. Metabolic syndrome. *Circulation.* 2005;111:1448-54.

39. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması. Kutsal YG (ed). Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005;1-4.
40. Hellekson KL. NIH releases statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Am Fam Physician. 2002;66(1):161-2.
41. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int. 2008;19(4): 399-428.
42. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2002;77(5): 453-68.
43. Bartl R, Frisch B. Osteoporoz alt grupları. Osteoporoz teşhis, korunma, tedavi. Akıncı Tan A (ed). Ortadoğu Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A.Ş. Türkiye Klinikleri Yayını 1. Baskı; Ankara 2006;33-9.
44. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006;367(9527):2010-8.
45. Sarıdoğan ME. Metabolik kemik hastalıkları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (ed). Tıbbi Rehabilitasyon Cilt 3. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004;1199-1220.
46. Öncel S. Senil osteoporoz. Sarıdoğan ME, Kutsal YG (ed). Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu. Deomed Medikal Yayıncılık İstanbul 1. Basım, Eylül 2005;71-8.
47. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(2 Suppl):3-11.
48. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. Curr Rheumatol Rep. 2008;10(2):92-6.
49. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002;359(9319):1761-7.
50. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ. 2002;167(10 Suppl):1-34.
51. Van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. Curr Osteoporos Rep. 2010;8(3):131-7.

52. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, Johnston CC, Kleerekoper M, Lindsay R, Luckey MM, McClung MR, Nankin HR, Petak SM, Recker RR. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003;9(6):544-64.
53. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. Osteoporoz Gökçe Kutsal Y (Ed) *İst.* 2001:104-18.
54. Karaoğlan B, Saracoğlu M, Tetik S, Ozet S, Erdem R, Koca I. Primer ve sekonder osteoporozlu hastalarda serum Ca, P, Alkalen fosfataz, idrar Ca ve kreatinin değerleri. *Osteoporoz.* 1996;30:103-5.
55. Kotowicz MA, Klee GG, Kao PC, O'Fallon WM, Hodgson SF, Gedel SL, Eriksen EF, Gonchoroff DG, Judd HL, Riggs BL. Relationship between serum intact parathyroid hormone concentrations and bone remodelling in type I osteoporosis: Evidence that skeletal sensitivity is increased. *Osteoporosis Int.* 1990;1:14.
56. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem.* 1995;32:244-60.
57. Delmas PD, Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, editors. *Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam. Netherlands: Elsevier Science BV.* 1996:191-204.
58. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin.* 1998;27:303-23.
59. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Markers of bone metabolism. In: Becker KL, editor. *Principle and practice of Endocrinology and Metabolism.* Lippincott Company. 1995:498-508.
60. Eastell R. Assessment of Bone Density and Bone Loss. *Osteoporosis Int.* 1996;6:3-5.

61. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem.* 1995;32:244-60.
62. Sindel D. Osteoporoz tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R.* 2002;2:12-29.
63. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int.* 2009; 20(6):843-51.
64. Michiyoshi Taga, Kazuhiro Shirashu, Hiroshi Minaguchi. Changes in urinary excretion of type-I collagen cross-linked C-telopeptide and N-telopeptide in perimenopausal women. *Horm Res.* 1998;49:86-90.
65. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(10):739-50.
66. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:2-17.
67. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, Kleerekoper M, Watts NB, Bell NH. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):467-80.
68. Zhang J, Tu Q, Chen J. Applications of transgenics in studies of bone sialoprotein. *J Cell Physiol.* 2009;220(1):30-4.
69. Cano J, Campo J, Vaquero JJ, Martinez JM, Bascones A. High resolution image in bone biology I. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(6):454-8.
70. The Writing Group for the International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference 2004. International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference. Indications and reporting for dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom.* 2004;7(1):37-44.
71. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol.* 1998;31(3):329-36.

72. Azarsız J E, Sözman E Y. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Turk J Biochem.* 2000; 25(3):109-19.
73. Billecke S, Dragonov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN. Human serum paraoxonases isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos.* 2004;28:1335-42.
74. Timchalk C, Poet TS, Kousba AA. Age-dependent pharmacokinetic and pharmacodynamic response in preweanling rats following oral exposure to the organophosphorus insecticide chlorpyrifos. *Toxicology.* 2006;220:13-25.
75. Nug CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST: The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(2):153-63.
76. James RW, Deakin SP. The Importance of High Density Lipoproteins for Paraoxonase-1 Secretion, Stability, and Activity. *Free Radical Bio Med.* 2004;37(12):1986-94.
77. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, McCarthy A, Toker L, Silman I, Sussman JL, Tawfik DS. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol.* 2004;11:412-9.
78. Arrol S, Mackness MI, Durrington PN. Low density lipoprotein associated with enzymes and the prevention of low density lipoprotein oxidation. *Eur J Med Chem.* 1996;4:33-48.
79. La Du B, Novais J. Human serum organophosphatase. *Enzymes Hydrolysing organophosphorus compounds* (Edited by Reiner E., Aldrige W. N. and Hoskin F.C. G). 1989;41-52.
80. Costa LG, Vitalone A, Colea TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005;69:541-50.
81. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Bioph Res Co.* 1997; 236:289-93.

82. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*. 2005;179(1):69-77.
83. Mallinckrodt V, Geldmacher M. On the genetics of human paraoxonase (E.C. 3.1.1.2.). *Hum Genet*. 1979;50(3):313-26.
84. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet*. 1983;35(2):214-27.
85. Demirdöğen CB, Türkanoglu A, Bek S, Sanisoğlu Y, Demirkaya Ş, Vural O, Arinç E, Adali O. Paraoxonase/arylesterase ratio, PON1 192Q/R polymorphism and PON1 status are associated with increased risk of ischemic stroke. *Clin Biochem*. 2008;41;1-9.
86. Kural BV, Orem C, Uydu HA, Alver A, Orem A. The effects of lipid-lowering therapy on paraoxanase activities and their relationship with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia. *CAD*. 2004;15(5):277-83.
87. Baum L, Keung H, Woo SK, Tomlinson B, Rainer TH, Chen X, Cheung WS, Yin Chan DK, Thomas GN, Wai Tong CS, Wong KS. Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk. *Clin Biochem*. 2006;39;191-5.
88. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Bilicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonase (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2000;101:2510-7.
89. Gugliucci A, Lunceford N, Kinugosa E, Ogata H, Schulze J, Kimura S. Acrolein inactivates paraoxanase 1: cahnges in free acrolein levels after hemodialysis correlate with increases in paraoxonase activity in chronic renal failure patients. *Clin Chim Acta*. 2007;384:105-12.
90. Marin J, Rodriguez-Martinez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther*. 1997;75(2):111-34.

91. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol.* 2003;199(1):8-17.
92. Sessa WC. Regulation of endothelial derived nitric oxide in health and disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(1):15-28.
93. Crabos M, Coste P, Paccalin M, Tariosse L, Daret D, Besse P, Bonoron-Adele S. Reduced basal NO-mediated dilation and decreased endothelial NO-synthase expression in coronary vessels of spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(1):55- 65.
94. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium derived nitric oxide. *Free Radical Bio Med.* 2000;28:1806-14.
95. Kawashima S. Malfunction of vascular control in lifestyle-related diseases: Endothelial nitric oxide (NO) synthase/NO system in atherosclerosis. *J Pharmacol Sci.* 2004;96(4):411-9.
96. Ulker S, McMaster D, McKeown PP, Bayraktutan U. Impaired activities of antioxidant enzymes elicit endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats despite enhanced vascular nitric oxide generation. *Cardiovasc Res.* 2003;59(2):488- 500.
97. Darley-Usmar V, Halliwell B,. Blood radicals-Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharmacol Res.* 1996;13:649-662.
98. Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. *J Physiol Pharmacol.* 2002;53(4):515-24.
99. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84(4):1381-478.
100. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med.* 1997;48:489-509.

101. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects, concerning structure and catalysis. *Cell*. 1994;78:927-30.
102. Wang XL, Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. *Mol genet metab*. 2000;70:241-51.
103. Aladağ MA, Türköz Y, Özerol İH. Nitrik oksit ve nörofizyopatolojik etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri*. 2000;20:107-11.
104. Dash P. Nitric Oxide (<http://.sgul.ac.uk/dept/immunology/~dash>).
105. Blaise GA, Gauvin D, Gangal M, Authier S. Nitric oxide, cell signaling and cell death. *Toxicology*. 2005;208(2):177-92.
106. Cekmen M.B, Turgut M, Turkoz Y, Aygun AD, Gozukara EM. Nitric oxide (no) and nitric oxide synthase (nos): Physiologic and pathologic characteristics. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2001;10;226-235.
107. Sethi S, Dikshit M. Modulation of polymorphonuclear leukocytes function by nitric oxide. *Thromb Res*. 2000;100(3):223-47.
108. Bruhwylter J, Chleide E, Liegeois JF, Carreer F. Nitric oxide: A new messenger in brain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1993;17:373-84.
109. Johnson AM, Rohlfes EM, Silverman LM. Proteinler. Çeviren; Demir S. In: Burtis CA, Ashwood ER. Çev Editörleri; Aslan D. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Beşinci Baskıdan Çeviri*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005:332-3.
110. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12.
111. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-9.
112. Shiesh SC, Chou TC, Lin XZ, Kao PC. Determination of C-reactive protein with an ultra-sensitivity immunochemiluminometric assay. *J Immunol Methods*. 2006; 311:87-95.

113. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005;42:279-309.
114. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 2000;23:1835-9.
115. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem.* 2000;46:934-8.
116. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17:1019-25.
117. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay. *Clin Chem.* 1999;45:2136-41.
118. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem.* 2001;47:403-11.
119. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem.* 1997;43:52-8.
120. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of Four Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. *Clin Chem.* 2000;46:461-8.
121. Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation.* 2004;109:1955-9.
122. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem.* 1990;36(8):1440-3.
123. Eckerson H. W, Romson J, Wyte, C.M, La Du, B.N. Human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their responses to salts. *Am J Hum Genet.* 1983;35:214-27.

124. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol Biol.* 2006; 54:375-86.
125. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
126. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(10):1974-80.
127. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between Obesity and Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Korean Postmenopausal Women. *Yonsei Med J.* 2010;51(6):857-63.
128. Von Muhlen D, Safii S, Jassal S.K, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2007;18:1337-44.
129. Kim HY, Choe JW, Kim HK, Bae SJ, Kim BJ, Lee SH, Koh JM, Han KO, Park HM, Kim GS. Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(5):350-8.
130. Aygün M, Manisalı M, Yılmaz E, Okay M, Özaksoy D. İzmir Bölgesi Kadın Popülasyonunda DEXA Kemik Mineral Yoğunluğu Referans Değerleri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji.* 2000;6(2):212-7.
131. Kaplan S, Sergek E, Sertbaş G. Postmenopozal dönem kadınlarda kalkaneus kemik mineral yoğunluğu etkileyen faktörlerinin belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Derg.* 2005;8(3):76-89.
132. Thompson J.M, Modin G, Arnoud C.D., Lane N.E. Not all postmenopausal women and chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcified Tissue Int.* 1997;61(8):377-81.
133. Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, Sundgaard-Riise K, Nunez BD, Amodeo C. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1987;107:158-61.

134. Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 185:1553-60.
135. Kuran B. Postmenapozal osteoporozda risk faktörleri; Osteoporoz Dünyasından. 1998;4(4):585-90.
136. Eskiurt N. Osteoporozda risk faktörleri. *Hipokrat Aylık Sağlık Meslek Derg.* 1996;55:49-51.
137. Perez-Castrillon JL, Silva J, Justo I, Sanz A, Martin-Luquero M, Iqea R, Escudero P, Pueyo C, Diaz C, Hernandez G, Duenas A. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: Relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am J Hypertens.* 2003;16:453-9.
138. McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Molitch M, Kruttsik S. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension.* 1980;2:162-8.
139. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly women: a prospective study. *Lancet.* 1999;354:971-5.
140. Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, Nerbrand C, Nyberg P, Scherstén B, Agardh CD. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. *The Women's Health in the Lund Area Study. Metabolis.* 2002;51:267-70.
141. McGrowder D, Williams A, Gordon L, Crawford T, Alexander-Lindo R L, Irving R, Hamilton M, einy. Frase T.P.Y. Hypocalciuria in pre-eclampsia and gestational hypertension due to decreased fractional excretion of calcium. *Arch Med Sci.* 2009;5:80-5.
142. Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M, Giannattasio R, Ferrara LA, Mattioli PL, Mancini M. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci.* 1983;65(2):137-41.

143. Strazzullo P. The renal calcium leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1991;1:98-103.
144. Gotoh M, Mizuno K, Ono Y, Takahashi M. High blood pressure, bone-mineral loss and insulin resistance in women. *Hypertens Res.* 2005;28:565-70.
145. Belizan JM, Villar J, Gonzales L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med.* 1991;325:1399-405.
146. Afghani A, Johnson CA. Resting blood pressure and bone mineral content are inversely related in overweight and obese Hispanic women. *Am J Hypertens.* 2006; 19:286-92.
147. Yazici S, Yazici M, Korkmaz U, Engin Erkan M, Erdem Baki A, Erden I, Ozhan H, Ataoğlu S. Relationship between blood pressure levels and bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Arch Med Sci.* 2011;7(2):264-70.
148. Mussolino ME, Madans JH, Gillum RF. Bone mineral density, blood pressure, and stroke in elderly women. *Stroke.* 2003;34:210-1.
149. Micheael E. Mussolino, MA, and R.F. Gillum. Bone Mineral Density and Hypertension Prevalence in Postmenopausal Women: Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol.* 2006;16(5); 395-9.
150. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Igea R, Escudero P, Pueyo C, Diaz C, Hernández G, Dueñas A. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens.* 2003;17(2):107-10.
151. Hatton R, Stimpell M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J Endocrinol.* 1997;152:5-10.
152. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Martín-Escudero JC, Igea R, Escudero P, Pueyo C, Diaz C, Hernández G, Dueñas A. Relationship between

- bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2003;16(3):233-5.
153. 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 Miner*. 1994;26:1-8.
154. Van Daele P, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Horman A, Birkenhager JC, Pols HA. Bone density in non insulin dependent diabetes. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 1995;122:409-14.
155. 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. *J Diabetes Complicat*. 1996;10:201-5.
156. Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, Mussetta M, Salamano G, Molinatti GM. Osteoporosis in type 2 diabetes. *Acta Diabetol Lat*. 1987;24:305-10.
157. Ivers RQ, Mitchell P, Cumming RG, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture. The blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1198-1203.
158. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and Type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001;24:1192-7.
159. Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis in men with diabetes mellitus. *J Osteoporos*. 2011;651867:1-7.
160. Neumann T, Sämann A, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M, Hemmelmann C, Lehmann T, Müller UA, Hein G, Wolf G. Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(7):872-5.
161. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, Boerwinkle E, Davis CE, Gotto AM Jr, Patsch W. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:1139-58.
162. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The

- Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions(PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273:199-208.
163. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1999;22(suppl 3):C10-13.
164. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1967;46:1756-67.
165. Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, Werge T, Christiansen C, Tanko LB. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: Serum lipids or atherosclerosis per se?. *Osteoporos Int*. 2007;18:505-12.
166. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med*. 2005;118:1414, e1-5.
167. Dennison EM, Syddall HE, Aihie SA, Martin HJ, Cooper C. Lipid profile, obesity and bone mineral density: The Hertfordshire Cohort Study 2007. *QJM*. 100: 297-303.
168. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2005;16:1506-12.
169. 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. *J Diabetes Complicat*. 2004;18:317-21.
170. D'Amelio P, Di Bella S, Tamone C, Ravazzoli MG, Cristofaro MA, Di Stefano M, Isaia G. HDL cholesterol and bone mineral density in normal-weight postmenopausal women: is there any possible association?. *Panminerva Med*. 2008 Jun;50(2):89-96.
171. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satch N, Fukao A. Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2008;55(1):143-51.
172. Afshinnia F, Chacko S, Zahedi T. Association of lower serum cholesterol levels with higher risk of osteoporosis in type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2007;13(6): 620-8.

173. Mcfarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link?. JAMA. 2004; 23(1):1-10.
174. Çetinkaya A, Büyükmeşe MA, Çetinu E. Postmenopozal kadınlarda kan lipid düzeyi ile kemik dansitometri arasındaki ilişkiler. Tıp Araştırma Derg. 2006;4:18-21.
175. Parhami F, Morrow AD, Balucan J. Lipid peroxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation fort he paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. Arteroscler Thromb Vasc Bipl. 1997;17:680-87.
176. Baemer WG, Donahue LR, Rosen CJ, Baylink DJ. Genetic variability in adult bone density among inbred strains of mice. Bone. 1996;18:397-403.
177. Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. JBMR. 2001;16:182-8.
178. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J. 2002;49:211-7.
179. Altındağ Ö, Soran N, Sert C. Vücut total yağ kitlesi ve lipid profilinin kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi. Gaziantep Tıp Derg. 2009;15(2):27-30.
180. Kalkan İ. H, Suher M, Koç E. Hiperlipidemi Osteoporoz ilişkisi. Türk Osteoporoz Derg. 2006;12(1):1-4.
181. Davis S. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman J, Limbard L, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co. 1996;1487-1517.
182. Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1996;124:97-103.

183. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance. *Am J Epidemiol.* 1993;37:959-65.
184. Connor EB, Silverstein DK. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care.* 1996;19:1388-92.
185. Öner C, Avcı G, Tosunoğlu F. Postmenopozal Kadınlarda obezite, insülin düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiler. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2001;47, sayı:2.
186. Albala C, Yanez M, devoto E. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20:1027-32.
187. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 2001; 313(1-2):95-105.
188. Sindel D. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. *Prospect Tıp Derg.* 1998;2:143-7.
189. Hvarfner A, Bergstrom R, Morlin C, Wide L, Ljunghall S. Relationships between calcium metabolic indices and blood pressure in patients with essential hypertension as compared with a healthy population. *J Hypertens.* 1987;5:451-6.
190. Levy J, Stern Z, Gutman A, Naparstek Y, Gavin 3rd JR, Avioli LV. Plasma calcium and phosphate levels in an adult noninsulin-dependent diabetic population. *Calcif Tissue Int.* 1986;39:316-8.
191. Lind L, Jakobsson S, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Relation of serum calcium concentration to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *BMJ.* 1988;297:960-3.
192. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, Lee KW, Kim T. Calcium intake is inversely associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey, 2001 and 2005. *Menopause.* 2009;16:992-7.
193. Geum Joon Cho, Jung-Ho Shin, Kyong Wook Yi, Hyun Tae Park, Tak Kim, Jun-Young Hur, Sun Haeng Kim. Serum calcium level is associated with metabolic syndrome in elderly women. *Maturitas.* 2011;68:382-6.

194. Lars Lind, Soren Jakobsson, Hans Lithell, Bo Wengle, Sverker Ljunghall. Relation of serum calcium concentration to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *BMJ*. 1988;297:960-3.
195. W.P. Marshall, M.F. Banasiak, R.K. Kalkhoff, Effects of phosphate deprivation on carbohydrate metabolism. *Horm Metab Res*. 1978;10:369-73.
196. F.J. Paula, A.E. Plens, M.C. Foss, Effects of hypophosphatemia on glucose tolerance and insulin secretion. *Horm Metab Res*. 1998;30:281-4.
197. Park W, Kim BS, Lee JE, Huh JK, Kim BJ, Sung KC, Kang JH, Lee MH, Park JR, Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Park CY, Park SW, Kim SW. Serum phosphate levels and the risk of cardiovascular disease and metabolic syndrome: A double-edged sword. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):119-25.
198. Vidya Raj Krishnamurthy, Bradley C. Baird, Guo Wei, Tom Greene, Kalani Raphael, Srinivasan Beddhu. Associations of Serum Alkaline Phosphatase with Metabolic Syndrome and Mortality. *Am J Med*. 2011;124, 566.e1-566.e7.
199. Thomsen K, Riis BJ, Johansen JS, Christiansen C, Rødbro P. Bone turnover in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1(2):169-175.
200. Liu SZ, Tian LF, Xu P, Zhuang GH, Zheng F, Tian J, Ning QL, Zhu BF, Lu SM, Yan H. Analysis of correlation between blood biochemical indicators and bone mineral density of post-menopausal women. *Mol Biol Rep*. 2010.
201. Soontrapa S, Soontrapa S, Bunyaratavej N. Serum concentration of under-carboxylated osteocalcin and the risk of osteoporosis in thai elderly women. *J Med Assoc Thai*. 2005 Oct;88 Suppl 5:29-32.
202. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45-9.
203. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chimica Acta*. 2008;396:66-9.

204. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69.
205. Saleem U, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1474-8.
206. Yeap BB, Chubb SA, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Beilby JP, Norman PE. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):265-72.
207. Ohta H, Ikeda T, Masuzawa T, Makita K, Suda Y, Nozawa S. Differences in axial bone mineral density, serum levels of sex steroids and bone metabolism between postmenopausal age and body size matched premenopausal subjects. *Bone*. 1993;14(2):111-6.
208. Minura H, Yamamoto I, Yuu I, Ohta T. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endoc J*. 1995;42(6):797-802.
209. Şenocak Ö, Peker Ö, Akalın E, Öncel S, Bircan Ç, Bahçeci O, Güner G. Osteoporozu Olan ve Olmayan Postmenapozal Dönemdeki Kadınlarda Kemik Biyokimyasal Marker Düzeyleri. *Türk Fiz Rehab Derg*. 1999;5:2.
210. Gurer N, Basak R, Bahadır C. Kemik mineral yoğunluğu ile kemik döngüsünün biyokimyasal göstergelerinin ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2005;51(2):54-7.
211. Khan LA, Alam AM, Ali L, Goswami A, Hassan Z, Sattar S, Banik NG, Khan AK. Serum and urinary magnesium in young diabetic subjects in Bangladesh. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):70-3.
212. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, Hutchinson RG, Metcalf PA. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall

- thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(7):927-40.
213. Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung KH, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Curb JD. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (The Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol.* 2003;92(6):665-9.
214. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med.* 2003;24:107-36.
215. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:131-41.
216. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo' A, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med.* 2003;24:39-52.
217. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese subjects. *Magnes Res.* 2004;17:189-96.
218. Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, de la Pena JE, Wacher N. Hypo-magnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(6):389-96.
219. Djurhuus MS, Skøtt P, Hother-Nielson O, Klitgaard NA, Beck-Nielsen H. Insulin increases renal magnesium excretion: a possible cause of magnesium depletion in hyperinsulinemic states. *Diabet Med.* 1995;12(8):644-9.
220. Heaney R.P. Nutrition and Risk for Osteoporosis. Marcus R, Feldman D, Kelsey J, (Eds). *Osteoporosis. USA, Academic Press.* 2001:669-700.
221. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnes Trace Elem.* 1990;9(1):1-14.
222. Türkoglu Ç. [Editorial] Metabolik sendrom ve Koroner Kalp Hastalığı. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2004;4:17-8.
223. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day IN, Palmer LJ, Hattersley AT, Ebrahim S, Lowe GD, Rumley A, Davey Smith G. C-reactive-

- protein and it's role in metabolic syndrome mendelian randomisation study. *Lancet*. 2005;366:1954-9.
224. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D, Goldberg R. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(1):92-100.
225. Chapidze G, Dolidze N, Enquobahrie DA, Kapanadze S, Latsabidze N, Williams MA. Metabolic Syndrome and C-reactive Protein among Cardiology Patients. *Arch of Med Res*. 2007;38(7):783-8.
226. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk ?. *Circulation*. 2004;109:2818-25.
227. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C Reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004;47(8):1403-10.
228. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Kim SW, Lee MH, Park JR. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol*. 2004;97(1):101-6.
229. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000;408:535-6.
230. Muller B. Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine*. 2002;18:334-9.
231. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000;21:115-37.
232. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
233. Bae SJ, Son HY, Pyun DK, Nah SS, Koh JM, Kim GS. Higher Circulating hs-CRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre-and

- postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16:1263-71.
234. Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Gundberg CM, Peterson JW, Booth SL. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:356-63.
235. Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1952-8.
236. Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, Oberhollenzer F, Lorenzini R, Redlich K, Axmann R, Zwerina J, Willeit J. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2495-501.
237. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Nicholson GC, Spilsbury HJ, Box JD, Schneider HG. High-sensitivity C-reactive protein and fracture risk in elderly women. *JAMA.* 2006;296(11):1353-5.
238. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in communitydwelling elderly females. *J Natl Med Assoc.* 2005;97:329-33.
239. Bhupathiraju SN, Alekel DL, Stewart JW, Hanson LN, Shedd KM, Reddy MB, Hanson KB, Van Loan MD, Genschel U, Koehler KJ. Relationship of circulating total homocysteine and C-reactive protein to trabecular bone in postmenopausal women. *J Clin Densitom.* 2007;10(4):395-403.
240. Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, Kim GS. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16(10):1263-71.
241. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989;2:997-1000.
242. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO 3rd. Nitric oxide activity in the human coronary circulation.

- Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1747-55.
243. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:753-9.
244. Shesely EG, Maeda N, Kim HS, Desai KM, Kregge JH, Laubach VE, Sherman PA, Sessa WC, Smithies O. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(23):13176-81.
245. Kashyap SR, Lara A, Zhang R, Park YM, DeFronzo RA. Insulin reduces plasma arginase activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2008;31(1):134-9.
246. Stéphane Cook, Olivier Hugli, Marc Egli, Peter Vollenweider, Rémy Burcelin, Pascal Nicod, Bernard Thorens, Urs Scherrer. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly.* 2003;133:360-3.
247. Feelisch M, Stamler JS. *Methods in Nitric Oxide Research.* Chichester: J. Wiley&Sons. 1996.
248. Rogers NE, Ignarro LJ. Constitutive nitric oxide synthase from cerebellum is reversibly inhibited by nitric oxide formed from arginine. *Biochem Biophys Res Comm.* 1992;189:242-9.
249. Lander HM, Ogiste JS, Pearce SF, Levi R, Novogrodsky A. Nitric oxide-stimulated guanine nucleotide exchange on p21ras. *J Biol Chem.* 1995;270:7017-20.
250. Lipton SA, Choi Y-B, Pan Z-H, Lei SZ, Chen H-SV, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel NJ, Stamler JS. A redox based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso compounds. *Nature.* 1993;364:626-32.
251. MacIntyre I, Zaidi M, Towhidul Alam ASM, Datta HK, Moonga BS, Lidbury PS, Hecker M, Vane JM. Osteoclast inhibition: an action of nitric oxide not mediated by cyclic GMP. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:2936-40.

252. Ralston SH, Grabowski PS. Mechanisms of cytokine induced bone resorption: role of nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate and prostaglandins. *Bone*. 1996;19:29-33.
253. Mancini L, Moradi-Bidhendi N, Becherini L, Martinetti V, MacIntyre I. The biphasic effects of nitric oxide in primary rat osteoblasts are cGMP dependent. *Biochem Biophys Res Comm*. 2000;274:477-81.
254. Ralston SH, Ho LP, Helfrich MH, Grabowski PS, Johnston PW, Benjamin N. Nitric oxide: a cytokine-induced regulator of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1040-9.
255. Brandi ML, Hukkanen M, Umeda T, Moradi-Bidhendi N, Bianchi S, Gross SS, Polak JM, MacIntyre I. Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:2954-8.
256. Armour KE, van't Hof RJ, Grabowski PS, Reid DM, Ralston SH. Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in inflammation-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1999;14:2137-42.
257. Lowik CWGM, Nibbering PH, Van der Ruit M, Papapoulos SE. Inducible production of nitric oxide in osteoblast like cells and in fetal bone explants is associated with suppression of osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest*. 1994;93:1465-72.
258. Van't Hof RJ, Ralston SH. Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1797-804.
259. Percival MD, Ouellet M, Campagnolo C, Claveau D, Li C. Inhibition of cathepsin K by nitric oxide donors: evidence for the formation of mixed disulfides and a sulfenic acid. *Biochemistry-US*. 1999;38:13574-83.
260. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernandez-Luna JL, Gonzalez-Macias J. Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res*. 1995;10:439-46.

261. Buttery LD, Aguirre IJ, Hukkanen MV, Mancini L, Moradi-Bidhendi N, Huang PL, MacIntyre I, Polak JM. Nitric oxide stimulates osteoblast replication and development. *J Bone Mineral Res.* 1999;14(Suppl.):1154.
262. MacPherson H, Noble BS, Ralston SH. Expression and functional role of nitric oxide synthase isoforms in human osteoblast-like cells. *Bone.* 1999; 24:179-85.
263. Damoulis PD, Hauschka PV. Nitric oxide acts in conjunction with pro-inflammatory cytokines to promote cell death in osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 1997;12:412-23.
264. Mogi M, Kinpara K, Kondo A, Togari A. Involvement of nitric oxide and biopterin in proinflammatory cytokine-induced apoptotic cell death in mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Biochem Pharmacol.* 1999;58:649-54.
265. Özgoçmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Yilmaz Z. Effects of calcitonin, risedronate, and raloxifene on erythrocyte antioxidant enzyme activity, lipid peroxidation and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Arch of Med Res.* 2007;38:196-205.
266. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1755-9.
267. Baecker N, Boese A, Schoenau E, Gerzer R, Heer M. L-arginine, the natural precursor of NO, is not effective for preventing bone loss in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20:471-9.
268. Van't Hof RJ, Macphee J, Libouban H, Helfrich MH, Ralston SH. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. *Endocrinology.* 2004;145:5068-74.
269. Wimalawansa J., De Marco G., Gangula P., Yallampalli C. Nitric oxide donor alleviates ovariectomy-induced bone loss. *Bone.* 1996;18(4):301-4.
270. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, Bicchiera V. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1728-33.

271. Ferretti G, Bacchetti T, Marchionni C, Caldarelli L, Curatola G. Effect of glycation of high density lipoproteins on their physicochemical properties and on paraoxonase activity. *Acta Diabetol.* 2001;38(4):163-9.
272. Garin MC, Kalix B, Morabia A, James RW. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2264-9.
273. Deakin S, Leviev I, Gomaschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem.* 2002;277(6):4301-8.
274. Sentí M, Tomás M, Fitó M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masiá R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5422-6.
275. Graner M, James RW, Kahri J, Nieminen MS, Syvanne M, Taskinen MR. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2429-35.
276. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S, Erel O, Ozdogru I. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(11):779-87.
277. Mackness B, Durrington PN, Boulton AJ, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(4):259-64.
278. Kordonouri O, James RW, Bennetts B, Chan A, Kao YL, Danne T, Silink M, Donaghue K. Modulation by blood glucose levels of activity and concentration of paraoxonase in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolis.* 2001;50(6):657-60.
279. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Arii K, Kumon Y, Hashimoto K. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular

- complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004;53(3):297-302.
280. Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Graessler J. Lack of association between serum paraoxonase 1 activities and increased oxidized low-density lipoprotein levels in impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1711-6.
281. Tung S, Iqbal J. Evolution and osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*. 220;1116:499-506.
282. Brochier ML, Ardwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J*. 1998;19:45-52.
283. Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, Le V, Balucan JP, Territo M, Demer LL. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. 1999;14(12):2067-78.
284. Rajendran KG, Chen SY, Sood A, Spielvogel BF, Hall IH. The anti-osteoporotic activity of amine-carboxyboranes in rodents. *Biomed Pharmacother*. 1995;49:131-140.
285. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2346-8.
286. Navab M, Fogelman AM, Berliner JA, Territo MC, Demer LL, Frank JS, Watson AD, Edwards PA, Lusis AJ. Pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;76(9):18-23.
287. Kumon Y, Nakauchi Y, Suehiro T, Shiinoki T, Tanimoto N, Inoue M, Nakamura T, Hashimoto K, Sipe JD. Proinflammatory cytokines but not acute phase serum amyloid A or C-reactive protein, down regulate paraoxonase 1 (PON1) expression by Hep G2. *Amyloid*. 2002;9(3):160-4.
288. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;332:305-11.

289. Berköz M, Yalın S, Çömelekoğlu Ü, Sağır Ö, Eroğlu P, Söğüt F. Alterations on paraoxonase and aryl esterase activities in the rat heart tissue after postmenopausal strontium ranelate therapy. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2008;1(3):21-7.
290. Sarkar PD, T M S, Madhusudhan B. Association between paraoxonase activity and lipid levels in patients with premature coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2006;373:77-81.
291. Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, Rahmani S, Mottahedeh R, Dave R, Reddy ST, Fogelman AM. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation.* 2003;108(22):2751-6.
292. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(9):1451-7.
293. Verit FF, Celik H, Yazgan P, Erel O, Geyikli I. Paraoxonase 1 activity as a marker of atherosclerosis is not associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275:353-9.
294. Yamada Y, Ando F, Niino N, Miki T, Shimokata H. Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese. *J Hum Genet.* 2003;48:469-75.
295. John R. Shaffer, Candace M. Kammerer, David L. Rainwater, Daniel H. O'Leary, Jan M. Bruder, Richard L. Bauer, Braxton D. Mitchell. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: The San Antonio Family Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int.* 2007;81:430-41.
296. Kim BJ, Kim SY, Cho YS, Kim BJ, Han BG, Park EK, Lee SH, Kim HY, Kim GS, Lee JY, Koh JM. Association of Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms with

- osteoporotic fracture risk in postmenopausal Korean women. *Exp Mol Med.* 2011;34(2):71-81.
297. Chen Z, Maricic M, Lund P, Tesser J, Gluck O. How the New Hologic Hip Normal Reference Values Affect the Densitometric Diagnosis of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1998;8:423-7.
298. Editors in chief: R. Lindsay, Pierre J Meunier. European Congress on Osteoporosis. 1998, Berlin. *Osteoporosis Int.* 1999;9 suppl 2.
299. Kanis J A, McCloskey E V, Takats D, Pande K. Assessment of Bone Mass, Quality and Architecture. *Osteoporosis Int.* 1999 suppl 2:24-8.
300. Dytfeld J, Horst-Sikorska W. Metabolic syndrome and bone. *Endokrynol Pol.* 2009;60(6):476-82.
301. Tseng YH, Huang KC, Liu ML, Shu WT, Sheu WH. Association between metabolic syndrome (MS) and bone mineral loss: a cross-sectional study in Puli Township in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49 Suppl 2:37-40.
302. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4161-4.
303. Sahin G, Polat G, Bagis S, Milcan A, Bagdatoglu O, Erdogan C, Camdeviren H. Body composition, bone mineral density and circulating leptin levels in postmenopausal Turkish women. *Rheumatol Int.* 2003;23:87-91.
304. Jeon YK, Lee JG, Kim SS, Kim BH, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J.* 2011;58(2):87-93.
305. Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Kulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int.* 2009;29:885-90.
306. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, Battaglia E. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int.* 2004;74:136-42.

307. Jose L. Hernandez, Jose M. Olmos, Emilio Pariente, Josefina Martinez, Carmen Valero, Pilar Garcia-Velasco, Daniel Nan, Javier Llorca, Jesus Gonzalez-Macias. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort Study. *Menopause*. 2010;17(5):955-61.
308. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Yamasaki H, Nagata Y. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;34(3):261-6.
309. Guney E, Kisakol G, Ozgen G, Yilmaz C, Yilmaz R, Kabalak T. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg*. 2003;13:383-8.
310. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Wiecek A, Nieszporek T, Zak-Golab A. [Obesity and bone metabolism]. *Endokrynol Pol*. 2008;59:218-23.
311. Felson DT, Zhang Y, 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*. 1993;8:567-73.
312. Jankowska EA, Rogucka E, Medras M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study. *Andrologia*. 2001;33:384-9.
313. Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis. *S Afr Med J*. 1996;86:1081-4.
314. Tarquini B, Navari N, Perfetto F, Piluso A, Romano S, Tarquini R. Evidence for bone mass and body fat distribution relationship in postmenopausal obese women. *Arch Gerontol Geriatr*. 1997;24:15-21.
315. Hwang D K, Choi H J. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int*. 2010;21:425-31.

