

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERUM TOTAL VE ANKARBOKSİLE OSTEOKALSİN
DÜZEYLERİNİN GLUKOZ VE YAĞ METABOLİZMASI**

ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru KARCI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOCAELİ – 2012

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SERUM TOTAL VE ANKARBOKSİLE OSTEOKALSİN
DÜZEYLERİNİN GLUKOZ VE YAĞ METABOLİZMASI
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru KARCI

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı Öğretim Üyesi: Prof.Dr. Berrin Çetinarslan
Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof.Dr. Ahmet YILMAZ**

KOCAELİ – 2012

Etik Kurul onayının tarih ve numarası: 27.12.2010 – KAEK 1/10

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tezimin her aşamasında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Berrin Çetinarslan başta olmak üzere,İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ahmet Yılmaz ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına ve uzmanlarına emeklerinden dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tezimin yazım ve istatistiki değerlendirme aşamasında yardımını esirgemeyen değerli eşim Uzm.Dr. A. Çağrı Karcı'ya yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İhtisasım sırasında beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ayrıca serviste ve poliklinikteki yardımlarından dolayı hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeline teşekkür ederim.

Değerli annem ,babam ve kardeşlerime, sevgili eşim ve biricik kızım Gökçe'ye her zaman yanımda oldukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Tablo Dizini	vi
1. Amaç ve Kapsam	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Diabetes Mellitus Tanımı	3
2.2. Diabetes Mellitus Sınıflandırması	3
2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	4
2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	5
2.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	8
2.2.4. Diğer Spesifik Diyabet Nedenleri	8
2.3. Diabetes Mellitus Tanısı	9
2.3.1. Diabetes Mellitus Tanısı	9
2.3.2. Prediabet Tanısı	11
2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı	12
2.4. Asemptomatik Hastalarda Diabetes Mellitus Taraması	13
2.5. Diyabetik Hastalarda Metabolik Hedefler	14
2.6. Prediabet ve Diabetes Mellitus Gelişiminin Önlenmesi	15
2.7. Obezite	16
2.8. Metabolik Sendrom	18
2.9. Osteokalsinin Yapısı, Sentezi ve Görevleri	21
2.10. İskelet Sistemi ile Enerji Metabolizması İlişkisi	23
3. Gereç ve Yöntem	29
4. Bulgular	32
5. Tartışma	46
6. Sonuçlar ve Öneriler	54
7. Özet	55
8. Abstract	56
9. Kaynaklar	57

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
AKŞ	Açlık kan şekeri
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
CART	Kokain-Amfetamin Düzenleyici Transkript
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması
DM	Diabetes Mellitus
DPP	Diabetes Önleme Program
DREAM	Ramipril ve Rosiglitazon ile Diyabet Azalmasının Değerlendirilmesi
EDEG	Avrupa Diyabet Epidemiyoloji Grubu
Esp +/- fare	Esp geni çıkarılmış fare
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
Gla	Glutamik asit
HAPO	Hiperglisemi ve Advers Gebelik Sonuçları
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL-K	HDL Kolesterol
HLA	İnsan lökosit antijeni
HNF	Hepatosit nükleer factor
HT	Hipertansiyon
IADPSG	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-6	İnterlökin 6
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	LDL Kolesterol
MODY	Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti
MS	Metabolik Sendrom

NCEP/ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitin Programı/ Erişkin Tedavi Paneli III
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NGT	Normal glukoz toleransı
NHANES III	3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme alışması
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
Ocn +/- fare	Osteokalsin geni çıkarılmış fare
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OST-PTP	Osteotestiküler Protein Tirozin Fosfotaz
STOP-NIDDM	İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabeti Önleme alışması
RANKL	Nükleer factor kappa B ligand reseptör aktivatörü
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
TNF α	Tümör Nekroz Faktör α
TÜRDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji alışması
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet alışması
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYO	Vücut Yağ Oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1 : Leptinin hipotalamik sempatik uyarı ve CART aracılığıyla osteoklast differansiasyonu üzerine bimodal etkisi	24
Şekil 2 : Esp geni çıkarılmış farede ankarboksile osteokalsin artışının, yağ dokusu ve pankreas hücresine etkisi	27
Şekil 3 : Gruplar arasında vücut yağ oranı ve yağ kitlesi ölçümleri	33
Şekil 4 : Grupların C-peptid ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 5 : Grupların total ve ankarboksile osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması	36
Şekil 6 : Normal glukoz toleransı ve prediyabeti olan alt grupların total osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması	45
Şekil 7 : Normal glukoz toleransı ve prediyabeti olan grupların ankarboksile osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması	45

TABLolar DİZİNİ

Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1 : Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	4
Tablo 2 : İnsülin Direncinin Ana Nedenleri	7
Tablo 3 : Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	10
Tablo 4 : Prediyabet Tanı Kriterleri	11
Tablo 5 : Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	12
Tablo 6 : Asemptomatik Hastalarda Diyabet Tarama Kriterleri	13
Tablo 7 : Diyabetik Hastalarda Glisemik Hedefler	14
Tablo 8 : Obezite Sınıflaması	17
Tablo 9 : NCEP/ATP III-2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	19
Tablo 10 : IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 2005	19
Tablo 11 : TEMD Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	20
Tablo 12 : Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadın gruplarının yaş ve vücut ölçüm özellikleri	32
Tablo 13 : Grupların yaş ve vücut ölçümlerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması	32
Tablo 14 : Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların glukoz metabolizmasıyla ilişkili ölçümleri	34
Tablo 15 : Grupların glukoz metabolizması ölçümlerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması	34
Tablo 16 : Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların total ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri	35
Tablo 17 : Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların lipid parametreleri	36
Tablo 18 : Grupların lipid parametrelerinin Tukey çoklu karşılatırma testi ile karşılaştırılması	36
Tablo 19 : Grupların toplamında osteokalsin düzeyleri ile yaş ve vücut ölçümlerinin karşılaştırılması	37

Tablo Adı**Sayfa No**

Tablo 20 : Grupların toplamında osteokalsin düzeyler ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki	38
Tablo 21. Prediyabetik ve normal glukoz toleransı olanlarda total ve ankarboksile osteokalsin ile glukoz ve yağ metabolizması ölçümlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 22 : Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda osteokalsin düzeyleri ile yaş, antropometrik ölçüm ve vücut yağ kitlesi arasındaki ilişki	40
Tablo 23 : Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda osteokalsin düzeyleri ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki	42
Tablo 24 : Normal glukoz toleransı olan ve prediyabetik erkek, premenopozal postmenopozal kadınların demografik özellikleri ve osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması	44

1 . AMAÇ VE KAPSAM

Diabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonunda yetersizlik, insülin direnci veya her iki durumun birlikteliği sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1). Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prediyabet olarak tanımlanmakta ve normal glukoz toleransı ile DM'un ara evresini oluşturmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) DM prevalansının 24 milyon, prediyabet prevalansının 57 milyon olduğu tahmin edilmektedir (3). Tip 2 DM prevalansı giderek artmakta ve 2030 yılında dünya genelinde 366 milyon kişinin tip 2 DM tanısı alması beklenmektedir (4). Prediyabet prevalansında da artış görülmekte ve 2025 yılında 418 milyon kişinin prediyabet olacağı öngörülmektedir (5). Türkiye'de 1997 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nda (TÜRDEP) 20 yaş üstü popülasyonda DM oranı % 7.2, BGT oranı % 6.7 bulunmuştur (6). Aynı grubun 12 yıl sonra yaptığı TÜRDEP 2 çalışması beklenmedik bir tablo ortaya çıkarmış, DM oranının % 13.7'ye, BGT oranının % 13.9'a yükseldiği açıklanmıştır (7).

Obezite, tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve kardiovasküler hastalıkların (KVH) gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (8). Obezlerde yağ kitlesi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasında pozitif bir ilişki olduğu ve osteoporozun daha az görüldüğü hakkında kanıtlar mevcuttur (9, 10, 11). Tip 1 DM hastalarında kemik kütlesinde azalma görülürken, tip 2 DM hastalarında kemik kütlesinin normal, artmış veya azalmış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (12, 13, 14). Obezite ile osteoporoz arasındaki ilişki enerji metabolizması ve kemiğin yeniden yapılanmasının aynı hormon tarafından düzenlenebileceği sorusunu akla getirmiştir. Leptin eksikliği veya leptin reseptör direnci olan farelerde hipogonadizm gelişmesine rağmen kemik kütlesinde artış görülmüştür (15). Karsenty ve arkadaşları leptinin 2 farklı santral yol ile osteoblastlara etki ederek kemiğin yeniden yapılanmasında önemli rol oynadığını göstermişlerdir (16). Başka bir çalışmada osteokalsin geni çıkarılmış farelerde visceral yağlanmanın arttığına görülmesi iskelet sisteminin enerji metabolizmasıyla feedback ilişkisinin ilk kanıtı olarak sunulmuştur (17). 2007

yılında Lee ve arkadaşları osteokalsin geni çıkarılmış farelerde glukoz intoleransı, insülin direnci ve obezitenin geliştiğini göstermişlerdir ve enerji metabolizmasına olumlu etkilerin ankarboksile osteokalsin üzerinden olduğunu öne sürmüşlerdir (18). İnsanlarda osteokalsin ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Serum total osteokalsin düzeyi ile açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, glikolize hemoglobin (HbA1c) ve vücut yağ oranı (VYO) arasında ters ilişki olduğunu bildiren yayınlar vardır (8, 19, 20, 21). Tip 2 DM'li erkeklerde ankarboksile osteokalsin ile AKŞ ve HbA1c arasında ilişki gösterilmiş (22) olmasına rağmen, diyabetik olmayan hastaların alındığı başka bir çalışmada ankarboksile osteokalsin ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır (23).

Çalışmamızda Türk toplumunda prediyabetik ve normal glukoz toleransı olan hastalarda serum ankarboksile ve total osteokalsin düzeyleri ile AKŞ, HbA1c, insülin direnci, vücut kitle indeksi (VKİ) ve VYO arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı

DM insülin sekresyonunun ve/veya insülinin periferik etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu gelişen; karbonhidrat, protein, yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan ve bunun sonucunda gelişen kronik hiperglisemiye bağlı çeşitli organ disfonksiyonuna sebep olarak yaşam süresini ve kalitesini etkileyen bir metabolizma hastalığıdır (24).

DM'da aşikar hiperglisemiye bağlı olarak görülen başlıca semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve görme bozukluğudur. Bu semptomlara ek olarak çocuklarda büyüme geriliği de gelişebilir. Diyabetiklerde araya giren çeşitli faktörler yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlara yol açabilir. Kötü kontrollü diyabetiklerde uzun dönemde göz, böbrek ve sinirlerde hasar ve fonksiyon kaybına yol açan kronik komplikasyonlar görülmektedir. Diyabetik hastalarda HT ve lipid metabolizma bozuklukları da sıklıkla bulunur ve aterosklerotik KVH insidansı da belirgin olarak artar (1).

2.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Diyabetin tipinin belirlenmesi çoğu zaman tanı anındaki özelliklere bağlıdır, fakat hastayı her zaman tek bir tipe oturtmak kolay değildir. Örneğin gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı olan bir hastada doğumdan sonra hiperglisemi devam edebilir ve gerçekte tanı almamış tip 2 DM hastası olabilir. Klinisyen için diyabetin tipinden daha çok hiperglisemi patogenezi anlamak ve buna göre tedavi planlamak daha önemlidir. Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından oluşturulan DM'un etiyolojik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. Diabetes Mellitus (DM) Etiyolojik Sınıflaması (1)

1 . Tip 1 DM (Mutlak insülin eksikliğine yol açan beta (β) hücre harabiyeti)

- A . İmmun aracılıklı
- B. İdiyopatik

2 . Tip 2 DM (İnsülin direncinin ön planda olduğu formdan insülin sekresyon bozukluğunun ön planda olduğu forma kadar olan spektrumu içerir.)

3. Diğer spesifik tipler

- A. β hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları
- B. İnsülin etkisinin genetik bozuklukları
- C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
- D. Endokrin hastalıklar
- E. İlaç ve kimyasallara bağlı
- F. Enfeksiyonlar
- G. İmmun aracılıklı diyabetin sık görülmeyen formları
- H. Diyabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

4. Gestasyonel DM

2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM pankreas β hücrelerinin harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliğiyle seyreden kronik bir hastalıktır. Tüm diyabetiklerin % 5-10 luk bölümünü oluşturur. Tip 1 DM etiyolojik olarak immün aracılıklı (tip 1A) ve idiyopatik (tip 1B)

olarak 2 alt gruba ayrılır. İmmün aracılıklı tip 1 DM uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen otoimmünitenin pankreas β hücrelerini harap etmesi sonucu gelişir (1). Tip 1 DM’de özel bir genetik geçiş şekli tespit edilememiştir. Tip 1 diyabetlilerin kardeşlerinde ve çocuklarında tip 1 DM gelişme oranı daha yüksektir (25). Tip 1 DM ile HLA DQA, HLA DQB, HLA DRB genleri arasında kuvvetli birliktelik vardır. HLA haplotiplerinden bazıları tip 1 diyabete zemin hazırlarken, bazıları koruyucu özellik gösterir (26). Monozigotik ikizlerde yapılan bir çalışmada bir kardeşte tip 1 diyabet varlığında diğer kardeşte tip 1 diyabet görülme oranı % 30-50 bulunmuştur. Bu veri çevresel faktörlerin tip 1 diyabet gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (27). Tip 1 DM’de saptanan immün belirteçler insülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD 65), tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 β ’ya karşı gelişen otoantikorlardır. Açlık hiperglisemisi saptandığında bu antikorlardan bir veya birden fazlası hastaların % 85-90’ında mevcuttur. İmmün aracılıklı tip 1 diyabet en sık çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkmasına rağmen her yaşta görülebilir. Çocuklarda β hücre harabiyeti hızlıdır ve hastalığın ilk prezentasyonu olarak ketoasidoz kliniğiyle başvurabilirler. Bazı erişkinlerde β hücre harabiyeti daha yavaş gelişir ve diyabet ileri yaşta ortaya çıkar. Tip 1 diyabetin küçük bir bölümünde mutlak insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim olmasına rağmen HLA ilişkisi ve β hücrelerine karşı otoimmüniteye ait kanıt yoktur. Tip 1 diyabetin bu formu idiopatik tip 1 DM olarak adlandırılır (1).

2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM tüm diyabetiklerin % 90-95 ini oluşturan insülin direncinin ön planda olduğu ve çeşitli derecede insülin eksikliğinin eşlik ettiği bir diyabet formudur. Tip 2 DM’e neden olan pek çok faktör olmakla birlikte hastalığa yol açan spesifik etiyoloji bilinmemekte ve β hücrelerinin otoimmün harabiyeti rol oynamamaktadır. Tip 2 diyabette genetik yatkınlık tip 1 diyabetten daha kuvvetlidir (1). Genel popülasyonda tip 2 DM prevalansı yaklaşık % 10 civarındayken, tip 2 diyabetik hastaların kardeşlerinde bu oran % 35 bulunmuştur (28). Monozigotik

ikizlerde tip 2 DM için konkordans % 50-92 oranında iken, dizigotik ikizlerde % 37 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular tip 2 diyabet gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Fakat etken olarak tek bir gen gösterilememiştir. Tip 2 diyabetin poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (29).

Tip 2 DM patogeneğinde insülin direnci önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Pankreas β hücrelerinden salgılanan insülinin hedef dokuları karaciğer, kas ve yağ dokusudur. İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. İnsülin aynı zamanda glukozun kas ve yağ dokusu tarafından alınıp gerektiği zaman enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere depolanmasını sağlar. İnsülin direnci varlığında hepatik glukoz çıkışında artış olması, kas ve yağ dokusu tarafından glukozun kullanılmaması sonucu hiperglisemi gelişir. Gelişen hiperglisemiyi kompanse edebilmek için β hücrelerinden daha fazla insülin salgılanır. Fakat süreç içerisinde β hücre fonksiyonlarında bozulma başlamasıyla insülin sekresyonu azalır ve diyabet gelişir. Buradan anlaşılacağı üzere insülin direnci ile başlayan prelinik ve BGT dönemi, insülin sekresyonunun da azalması ile birlikte diyabetle sonuçlanır (30). İnsülin direnci pre-reseptör (dolaşan insülin antikörleri), reseptör (reseptör sayısında azalma, reseptör mutasyonları) ve post-reseptör (tirozin kinaz aktivitesinde azalma, reseptör sinyal sisteminde bozukluklar, glukoz transportunda azalma) düzeyinde gelişebilir (31).

Obez tip 2 diyabetiklerde insülin direnci, diyabetik olmayan obezlerdekinden daha farklı görünmektedir. Obez tip 2 diyabetikler kilo verdikleri zaman insülin direnci belirli oranda azalmakla beraber, hala önemli oranda devam etmektedir. Diyabetik olmayan obezler kilo verdiklerinde insülin direnci önemli derecede azalmaktadır. Bu veriler tip 2 diyabetiklerde insülin direncinin daha ağır olduğunu ve/veya daha fazla ve farklı faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (32). İnsülin direncine yol açan başlıca nedenler tablo 2'de gösterilmiştir (33).

Tip 2 diyabet gelişme riski birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü bulunanlar, HT veya dislipidemisi olanlar, gestasyonel DM tanısı alanlar ve obezlerde yüksektir. Tip 2 DM'de hiperglisemi yavaş geliştiği ve erken dönemde klasik diyabet semptomlarına yol açacak kadar ağır olmadığı için hastalar tanı

alıncaya kadar uzun bir süre geçebilir. Bu hastalar diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları için artmış risk taşırlar. Tip 2 diyabette ketoasidoz tablosu çok nadirdir, fakat altta yatan akut enfeksiyon, stres gibi kolaylaştırıcı etkenler varlığında gelişebilir (1).

Tablo 2. İnsülin Direncinin Ana Nedenleri (33)

1. Kalımsal nedenler

- Leprechaunizm (insülin reseptör mutasyonu)
- Rabson-Medenhall sendromu (insülin reseptör mutasyonu)
- Tip A insülin direnci sendromu
- Tip 2 DM vakalarının büyük kısmı
- Lipodistrofiler

2. Sekonder insülin direnci

- Obezite
- İnsülin karşıtı hormonların artışı
- Tip 2 DM
- Hareketsizlik
- Enfeksiyon, stres (insülin karşıtı hormonlar)
- Gebelik (plasenta kaynaklı laktojen)
- İmmün aracılıklı (anti- insülin antikorları, anti-insülin reseptör antikorları)
- Diğer nedenler (üremi, siroz, ketoasidoz, açlık)

3. Etiyolojisi bilinmeyen nedenler

- Hipertansiyon
 - Polikistik böbrek hastalığı
 - Sendrom X
-

2.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), uzun yıllar ilk kez gebelik sırasında gelişen veya tespit edilen değişik derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktaydı. Bu tanım gebelik öncesi var olan veya gebelik ile eş zamanlı başlayan glukoz intoleransını ve doğum sonrası diyabeti devam eden veya düzelen hastaları da GDM tanımı içine almaktaydı. Obezite ve tip 2 DM epidemisinin artması önceden diyabeti olup tanı almamış gebelerin sayısında artışa yol açtı. 2008-2009 yıllarında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) yüksek riskli hastaların ilk prenatal vizitte standart diyabet tanı kriterlerini kullanarak taranmasını ve ilk vizitte diyabet tanısı alan hastaların GDM yerine aşikar DM olarak tanımlanmasını önerdiler (1).

GDM gebeliklerin yaklaşık % 7 sinde görülmektedir. Gestasyonel dönemde izlenen karakteristik metabolik değişiklikler insülin duyarlılığında azalma ve β hücre yanıtında artıştır. GDM patofizyolojisinde insülin direnci ana faktör olarak rol alır. İnsülin direnci gebeliğin ilk trimesterinde normal iken, 2. ve 3. trimesterde artar (34, 35). GDM annede hipertansiyon ve sezaryen ile doğum sıklığında artışa neden olur. GDM varlığında fetusta konjenital malformasyon, ölü doğum, makrozomi, neonatal hipoglisemi ve sarılık riski artmıştır (36, 37).

2.2.4. Diğer Spesifik Diabetes Mellitus Nedenleri

Tablo 1’de görüldüğü üzere pankreas hastalıkları, endokrin hastalıklar, ilaçlar, enfeksiyonlar, β hücre fonksiyonunda ve insülin etkisinde genetik bozukluklar gibi pek çok etken diyabete yol açabilir. Tip 1 DM ve adolosanlarda tip 2 DM ayırıcı tanısına giren Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti (MODY) otozomal dominant geçiş gösteren β hücre disfonksiyonuna bağlı olarak insülin sekresyonunda azalmanın ön planda olduğu, insülin direncinin eşlik etmediği monogenik mutasyonlara bağlı gelişen diyabet tipidir. Klinik olarak temel özellik

hipergliseminin erken yaşta (genelde 25 yaşın altında) başlamasıdır. Tip 1 DM'den farklı olarak otoimmünite ve ketoasidoz gelişimi görülmez. Günümüzde farklı kromozomlar üzerinde farklı genlerde mutasyonlara bağlı 6 alt tipi tanımlanmıştır. En sık görülen form olan MODY 3'te 12. kromozomda yer alan hepatosit nükleer faktör 1 α (HNF- 1 α) transkripsiyon geninde mutasyon vardır. İkinci sık görülen form olan MODY 2, 7. kromozomun kısa kolunda yer alan glukokinaz geninin mutasyonu sonucu gelişir. Glukokinaz β hücrelerinde glukoz sensörü konumundadır ve insülin sekresyonunda anahtar rol oynar. MODY 2'de glukokinaz geninde mutasyon sonucu normal insülin sekresyonu için gerekli plazma glukoz eşiği yükselir ve sonuçta hafif düzeyde hiperglisemi ortaya çıkar. MODY'de mutasyona uğrayan diğer transkripsiyon faktörleri HNF-1 β , HNF- 4 α , insülin promoter faktör-1 ve Neuro D 1'dir (1).

2.3. Tanı

2.3.1. Diabetes Mellitus Tanısı

Uzun yıllardır DM tanısı açlık veya 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2.saatinde ölçülen kan şekeri düzeylerine göre yapılmaktadır. Diyabet tanısı için eşik glukoz değerleri retinopati prevalansının anlamlı ve doğrusal olarak arttığı değerler göz önünde bulunarak belirlenmiştir. HbA1c ise 2-3 aylık ortalama glukoz değerlerini yansıttığı için glisemik kontrolün yeterliliğini belirlemek için diyabet takibinde kullanılan bir belirteçdir (1). 2009 yılında Uluslararası Uzmanlar Komitesi mevcut epidemiyolojik kanıtlardan yola çıkarak HbA1c'nin diyabet tanısında kullanılmasını önerdiler ve eşik değer olarak % 6.5 ve üzerini belirlediler. Diyabet tanısı için önerilen bu değer, glukoz örneğinde olduğu gibi retinopati prevalansında anlamlı ve belirgin artışın görüldüğü HbA1c düzeyi olarak belirlendi (38).

Ameriken Diyabet Cemiyeti (ADA) bu öneri sonrası HbA1c'nin diyabet tanı kriteri olarak kullanmasını kabul etti. ADA'nın diyabet için belirlediği yeni tanı kriterleri tablo 3'te gösterilmiştir (1).

Tablo 3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (1)

1. HbA1c \geq % 6.5 (Test Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT)

referansına göre standardize edilmiş ve Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından sertifikeli edilmiş yöntemi kullanan bir laboratuarda yapılmış olmalıdır.)

veya

2. AKŞ \geq 126 mg/dl (Açlık test öncesi en az 8 saat kalori alınmaması olarak tanımlanır.)

veya

3. OGTT sırasında 2. saat kan şekerinin \geq 200 mg/dl

(Test Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği şekilde suda çözülmüş olarak 75 gram anhidroz glukoz eşdeğeri glukoz yükü kullanılarak yapılmalıdır.)

veya

4. Rasgele ölçülen glukoz \geq 200 mg/dl

(Hiperglisemiye ait semptomları olan veya hiperglisemik kriz ile gelen hastalarda)

Tablo 3'te görülen kriterlerden 1-3. kriterler laboratuvar hatasını dışlamak için aynı test ile tekrarlanmalıdır. DM tanısı için 2 farklı test yapılmış ve her ikisi de diyabet tanısı için eşik değeri aşıymış ise diyabet tanısı koyulabilir. Fakat yapılan 2 test uyumsuz ise diyabet tanısı için eşik değeri aşan test tekrarlanır. Tekrarlanan testin sonucuna göre diyabet durumu belirlenir (1).

2.3.2. Prediyabet Tanısı

1997 ve 2003 yıllarında Uzmanlar Komitesi, DM tanı ve sınıflamasında glukoz değerleri diyabet tanısı için eşik değeri aşmayan fakat normal düzeyde denilemeyecek kadar yüksek olan bir grup hasta varlığını tanımladılar. AKŞ 100-125 mg/dl arasını BAG, OGTT'nin 2.saatinde kan şekeri 140-199 mg/dl arasını BGT olarak sınıflandırdılar ve bu hasta grubunun ileride diyabet gelişimi için yüksek riskli olduğuna vurgu yaparak prediyabet olarak isimlendirdiler. Prediyabetin obezite, HT, trigliserid yüksekliği ile sıklıkla birlikte olduğunu ve KVH için artmış risk taşıdığını belirttiler (2, 39). WHO ve Avrupa Diyabet Epidemiyoloji Grubu (EDEG), BAG için eşik değeri 110 mg/dl olarak kabul etmektedir (40,41).

Glukoz değerlerinin yanı sıra pek çok prospektif çalışmada HbA1c ile diyabet gelişimi arasında kuvvetli ve sürekli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. 16 kohorttan toplam 44203 hastanın alındığı ve ortalama 5.6 yıl takip edildiği bir meta analizde HbA1c düzeyleri % 5.5-6 arasında olan grupta 5 yıllık diyabet insidansı %9-25, HbA1c düzeyleri % 6-6.5 olan grupta %25-50 oranında bulunmuştur (42). Başka bir çalışma 6 yıllık diyabet insidansının belirlenmesinde HbA1c % 5.7 eşik değerinin % 66 sensitivite ve % 88 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir (43). ADA, 2011 yılında HbA1c'nin prediyabet (artmış diyabet riski) tanısında kriter olarak kullanılmasını kabul etmiştir (1). (Tablo 4)

Tablo 4. Prediyabet Tanı Kriterleri (1)

- 1 . Bozulmuş açlık glukozu (BAG) : AKŞ 100 mg/dl – 125 mg/dl
 2. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) : OGTT 2.saat kan şekeri
140 mg/dl – 199 mg/dl
 3. HbA1c : % 5.7 - 6.4
-

2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı

Tip 2 DM için risk faktörleri taşıyan gebeler ilk prenatal vizitte standart tanı kriterleri (tablo 3) kullanılarak diyabet için taranmalıdır. Bu dönemde diyabet tanısı alan gebeler GDM olarak değil, aşikar DM olarak kabul edilmelidir (44). Yakın zamanda yapılan yaklaşık 25000 gebenin alındığı “ Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome” (HAPO) çalışması 24.- 28. haftalar arasında daha önce gebelik için normal kabul edilen glisemi değerlerinde anne ve fetus için artmış risk olduğunu göstermiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre Uluslararası Diabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği (IADPSG) GDM tanı ve taraması için tablo 5’te gösterilen kriterleri yayınladı ve bu öneri ADA tarafından da kabul edildi (1, 45).

Tablo 5. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (45)

Daha önce aşikar DM tanısı almayan 24 – 28 haftalık gebelere 75 gram glukoz ile OGTT yapılarak açlık, 1. saat ve 2. saat kan şekeri ölçümü yapılır.

OGTT en az 8 saat açlıktan sonra sabah yapılmalıdır.

Aşağıdaki glukoz ölçümlerinden en az birinin varlığında GDM tanısı koyulmaktadır.

AKŞ \geq 92 mg/dl.

1. saat \geq 180 mg/dl.

2. saat \geq 153 mg/dl.

GDM tanısı alan bazı hastalar daha önceden tanı almamış tip 2 DM olabilecekleri için postpartum 6-12. haftalarda OGTT ile DM taranmalıdır. GDM tanısı alan hastalarda ileride DM gelişme riski yüksektir (44).

2.4. Asemptomatik Hastalarda Diyabet Taraması

Bilindiği üzere tip 2 DM tanısından önce diyabet belirtilerinin görülmediği uzun bir dönemin var olduğu ve tanı konulduğu anda komplikasyonların gelişmiş olabileceği bilinmektedir. Aynı zamanda diyabeti olan bir grup hasta da farkında olmadan diyabetle yaşamaktadır. Bu yüzden asemptomatik hastalarda diyabet varlığını araştırmak için tarama yapılması önerilmektedir. Tablo 6'da ADA'nın diyabet taraması için önerileri gösterilmiştir (44).

Tablo 6. Asemptomatik Erişkinlerde Diyabet Tarama Kriterleri (1)

- 1 . Aşırı kilolu ($VKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve aşağıdaki risk faktörlerinin ez birini taşıyan bütün erişkinler taranmalıdır.
 - Fiziksel inaktivite
 - 1.derece yakınlarında diyabet varlığı
 - Yüksek riske sahip ırk veya etnisiteye mensup olanlar
 - GDM tanısı almış veya makrozomik bebek doğuran kadınlar
 - Hipertansiyonu ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif alan) olan kişiler
 - HDL-K $\leq 35 \text{ mmHg}$ ve/veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$ olanlar
 - Polikistik over sendromu olan kadınlar
 - Daha önce BAG, BGT veya $A1c \geq \% 5.7$ saptananlar
 - İnsülin direnci ile ilişkili klinik durumların varlığı (akantozis nigrikans v.s)
- 2 . Yukarıdaki özelliklerin olmadığı hastalarda, diyabet için tarama 45 yaşında başlamalıdır.
- 3 . Tarama testleri normalse, testler en az 3 yıl arayla tekrarlanmalıdır. Risk durumuna göre daha sık aralıklı tarama yapılabilir.

2.5. Diyabetik Hastalarda Metabolik Hedefler

Diyabetik hastaların glisemik takibinde glukoz ölçümleri ve HbA1c önemli yer tutar. Glukoz ölçümleri hastanın kendisinin kapiller şeker ölçümü şeklinde olabileceği gibi, interstisyel sıvıda glukoz ölçümüne dayanan ve sensör aracılığıyla sürekli glukoz ölçen sistemlerin kullanılmasıyla da olabilir. HbA1c 2-3 aylık ortalama glukoz değerlerini yansıttığı ve komplikasyonları öngörmede kuvvetli bir gösterge olduğu için glisemik hedeflere uyan hastalarda yılda en az 2 kez, diyabet kontrolü kötü olan ve tedavi değişikliği yapılan hastalarda 3 ayda bir ölçülmelidir. HbA1c ölçümü gün içindeki glisemik değişkenliği ve hipoglisemiyi göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastanın evdeki şeker ölçümleri ve HbA1c birlikte değerlendirilmelidir. Glisemik kontrol diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarını azaltmak ve önlemek için çok önemlidir (44). DCCT çalışmasında HbA1c'yi % 1 düşürmenin retinopatiyi % 35, nefropatiyi % 24, nöropatiyi % 30 azalttığı gösterilmiştir (46). Tip 2 DM hastalarında yapılan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS) HbA1c'de % 1'lik düşüşün, diyabete bağlı ölümü % 25, mikrovasküler komplikasyon riskini % 35 azalttığı gösterilmiştir (47).

Tablo 7. Diyabetik Hastalarda Glisemik Hedefler (44, 48, 49)

	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (2.saat) (mg/dl)	HbA1c
ADA	70 – 130	< 180	< % 7
AACE	< 110	< 140	≤ % 6.5
IDF	< 110	< 140	≤ % 6.5

2.6. Prediyabet ve Diyabetin Önlenmesi veya Geciktirilmesi

BAG ve/veya BGT prediyabet olarak adlandırılır. ADA tarafından HbA1c'nin % 5.7-6.4 arasında olması da prediyabet olarak kabul edilmiştir (1). BAG ve BGT birlikte olan hastalarda, her iki durumun ayrı görüldüğü hastalara oranla diyabet gelişme riski 2 kat daha yüksek saptanmıştır (50). Prediyabetik hastalarda yıllık diyabet gelişme riski yaklaşık olarak % 10'dur (51). Diyabet Önleme Programı (DPP) araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada retinopati sıklığı BGT olan hastalarda % 7.9, yeni tanı diyabetiklerde %12.6 oranında bulunmuştur (52). Prediyabet makrovasküler komplikasyonlar için de artmış risk oluşturmaktadır. 38 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta analizde diyabetik sınırların altındaki AKŞ ve OGTT 2. saat kan şekeri düzeyleriyle KVH riski arasında doğrusal bir ilişki gösterilmiştir (53).

Tip 2 DM gelişmesinin önlenmesi veya geciktirilmesi için yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavilerin etkinliğini gösteren kanıta dayalı veriler vardır. Da Qing tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada BGT olan hastalar sadece diyet, sadece egzersiz ve diyet + egzersiz kollarına ayrılarak 6 yıl boyunca takip edilmiş, sonuç olarak bütün gruplarda diyabet insidansının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (54). Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması ve DPP çalışması BGT olan hastalarda yoğun yaşam tarzı değişikliği uygulanmasının standart yaşam tarzına göre diyabet gelişimini % 58 oranında azalttığını göstermiştir (50,55). Yapılan çalışmalarda diyet ve egzersiz ile olumlu sonuçlar alınmasına rağmen gerçek hayatta yaşam tarzı değişikliklerine uyum ve sürdürülebilirlik oranı düşük olduğu için farmakolojik ilaçların kullanılması gündeme gelmiş ve çalışmalar yapılmıştır. DPP çalışmasında metformin alan grupta diyabet gelişimi % 31 daha az bulunmuştur (50). STOP –NIDDM (İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus Önleme) çalışmasında 3 yıl akarboz kullanımının BGT gelişimini % 25 oranında azalttığı gösterilmiştir (56). Başka bir çalışmada anti obezite ilacı olarak kullanılan orlistat ile diyabet gelişiminin %37 oranında azaldığı bildirilmiştir (57). Rozigitazon ile yapılan DREAM (Ramipril Rozigitazon ile Diabet Azalmasının Değerlendirilmesi) çalışmasında 3 yıllık takip sonucunda diyabet riskinde % 60 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (58).

ADA, BAG veya BGT veya A1c % 5.7 – 6.4 olan hastalarda % 7 kilo kaybı ve haftada en az 150 dakika orta düzeyde egzersiz yapılmasını önermektedir. BAG ve BGT birlikte olan ve beraberinde 60 yaşın altında, VKİ > 35 kg/m², 1. derece akrabalarında diyabet, HT, trigliserid yüksekliği, HDL-K düşüklüğü, A1c > % 6 olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğiyle beraber metformin tedavisi verilmesi önerilmektedir. Eğer hastaya metformin verilmiş ise yılda 2 kez HbA1c ölçülmesi gerektiği belirtilmiştir (59).

2.7. Obezite

Obezite vücutta yağ miktarının artması ve buna bağlı olarak vücut kompozisyonunun değişmesi olarak tanımlanır. Vücutta yağ miktarının artması çoğunlukla vücut ağırlığının artışına yol açar (60). Obezite son 20 yılda hızlı bir artış göstererek dünya genelinde epidemiy boyutlarına ulaşmıştır. Erişkinlerde artan prevalansa ek olarak çocuk ve adolesanlarda da obezite prevalansı hızla artmaktadır. ABD’de yaşam boyu fazla kilolu olma riski % 50, obez olma riski % 25 olarak açıklanmıştır (61). TÜRDEP 2 çalışmasında Türkiye’de obezite prevalansı % 32 olarak bulunmuş ve 12 yıl içerisinde % 44 oranında artış görülmüştür (7). Obezite taramasında en yaygın kullanılan yöntem VKİ ölçümüdür. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplanır :

$$\text{VKİ} : \text{vücut ağırlığı (kilogram)} / \text{boy}^2 (\text{metre})$$

WHO tarafından önerilen ve VKİ temel alınarak yapılan obezite sınıflaması tablo 8’de gösterilmiştir (62). Obezitenin VKİ’ne göre tanımı ırklara göre değişmektedir. Asyalı’lar için VKİ 23 – 24 kg/m² fazla kilolu, > 25 kg/m² obezite olarak kabul edilmektedir (63).

Obezite değerlendirmesinde vücutta yağ miktarının artmasının yanı sıra yağ dağılımı da önemlidir. Santral (abdominal) obezitesi olanlar, gluteal-femoral obezitesi olanlara göre daha fazla KVH riskine sahiptir (60). Klinik pratikte abdominal obeziteyi değerlendirmek için bel çevresi ölçümü yapılmaktadır. Bel çevresinin, ölçüm aleti iliak krestlerin üzerinden geçecek şekilde yere paralel olarak

ve ekspiryum sonunda ölçülmesi önerilmektedir. Bel çevresinin erkeklerde > 102 cm ve kadınlarda > 88 cm olması artmış metabolik riskle birlikte (64).

Tablo 8. Obezite Sınıflaması (62)

-
- Düşük kilolu < 18.5 kg/m²
 - Normal 18.5 – 24.9 kg/m²
 - Fazla kilolu 25 – 29.9 kg/m²
 - Obezite > 30 kg/m²
 - Evre I 30 – 34.9 kg/m²
 - Evre II 35 – 39.9 kg/m²
 - Evre III > 40 kg/m²
-

Basit bir anlatımla obezite uzun dönemde harcanan enerjiden daha fazla kalori alınması sonucu gelişir. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi vardır. Yapılan çalışmalar genetik faktörlerin % 40 oranında etkili olduğunu ortaya koymuştur. Leptin gen mutasyonu, leptin reseptör mutasyonu, pro-opiomelanocortin gen mutasyonu ve melanocortin 4 reseptör mutasyonu gibi monogenik nedenler tanımlanmıştır fakat obezitede genetik faktörler çoğunlukla poligeniktir. Obezlerde yağ dokusu ve adiposit sayılarında artış görülmektedir. Adipositlerin temel görevi ileride enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere trigliseridleri depolamaktır. Ayrıca adipositler çeşitli hormon ve sitokinler salgılayarak endokrin organ gibi davranırlar. Leptin adipositlerde üretilen ve iştahı azaltan, enerji tüketimini artıran bir hormondur. VKİ ve VYO ile plazma leptin seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki vardır. Yağ kitlesi arttıkça leptin seviyeleri de artmaktadır. Resistin adipositlerden salgılanan diğer bir hormondur ve insülin direncini artırarak obezlerde tip 2 DM gelişimine katkıda bulunur. Adiponektin adipositlerden tarafından en fazla üretilen hormondur. Adiponektin seviyesinde azalma ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında yakın ilişki vardır. Kilo kaybı ve insülin duyarlılığında artış olması adiponektin seviyelerinde artışa yol açar. Adipositlerden salgılanan diğer bir hormon olan visfatin obezite derecesiyle birlikte

artar ve insülin ile benzer özellikleri olduğu düşünülmektedir. Tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve İnterlökin 6 (IL-6) adipositlerden salgılanan sitokinlerdir, insülin direncine katkıda bulunur ve sistemik inflamasyona yol açarlar (65).

Obezite pek çok hastalık için risk oluşturmaktadır. VKİ artışı ile tip 2 DM riski doğrusal bir şekilde artmaktadır. VKİ'nin 25-30 kg/m² olması, 55 yaşın altında tip 2 DM riskinde 3-4 kat artışta yol açar. ABD'de obezite ile ilişkili en önemli sağlık sorunu HT'dur. Evre I obezitede HT riski 3 kat artmaktadır. Obezlerde trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü sıklıkla birlikte. VKİ'de 1 kg/m² artış HDL-K düzeyinde ortalama 1 mg/dl düşüşe yol açmaktadır. Obezite bağımsız olarak ve neden olduğu metabolik hastalıklara bağlı olarak KVH riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Obezlerde ayrıca safra kesesi taşı, osteoartrit, uyku apne sendromu, endometrium, meme, kolon kanseri görülme sıklığı da artmıştır (60).

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) bütün erişkinlerin aşırı kilo ve obezite açısından VKİ ve bel çevresi ölçümlerine taranmasını önermektedir (64).

2.8. Metabolik Sendrom

Tip 2 DM ve KVH için artmış risk oluşturan abdominal obezite, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, ve HT gibi metabolik bozuklukların ve hastalıkların birlikteliği metabolik sendrom (MS) olarak tanımlanır (66,67). MS ayrıca sendrom X, insülin direnci sendromu, ölümcül dördü, obezite-dislipidemi sendromu gibi farklı isimlerle de anılır (68). MS sıklığı giderek artmaktadır. 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması'nda (NHANES III) metabolik sendrom prevalansı ABD'de % 22 oranında bulunmuş ve prevalansın yaşla birlikte arttığı açıklanmıştır (69). Türkiye'de 7184 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada MS prevalansı % 34.9 oranında bulunmuştur (70). MS kriterlerini taşıyan hastalarda KVH riski % 65, tip 2 DM riski 3 kat artmıştır. MS'nin patogenetik temeli tam olarak açıklanamamıştır. MS komponentlerinin tek bir nedene mi, veya birden fazla nedene mi bağlı olduğu net olarak ortaya konulamamıştır. MS ile aşırı kilo ve obezite

ilişkisi nettir ve en önemli risk faktörünü oluşturur. MS gelişiminde önem taşıyan diğer bir faktör insülin direnci ve abdominal obezitedir (71).

MS tanısında pek çok uluslararası kuruluş farklı kriterler kullanmıştır. 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/ Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP/ATP III) tablo 9'da gösterilen MS tanı kriterlerini açıklamıştır. ATP III kriterleri arasında insülin direnci bulunmamaktadır (72).

Tablo 9 . NCEP/ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri 2001 (72)

Aşağıdaki kriterlerden en az üçünün varlığı gerekir :

- 1) Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
 - 2) Hipertrigliseridemi (trigliserid ≥ 150 mg/dl.)
 - 3) Düşük HDL – K (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
 - 4) Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/ 80$ mmHg)
 - 5) Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)
-

2005 yılında Uluslararası Diabet Kuruluşu'nun (IDF) kabul ettiği metabolik sendrom tanı kriterleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. IDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (73)

Abdominal obezite (bel çevresi Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
ve

Aşağıdakilerden en az iki kriterin varlığını gerektirir :

- 1) Trigliserid ≥ 150 mg/dl
 - 2) Düşük HDL-K (erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
 - 3) Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
 - 4) AKŞ ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM varlığı
-

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Metabolik Sendrom Çalışma Grubu 2007 yılında MS tanı kılavuzunu yayınladı. Bu kılavuzda metabolik sendrom tanı kriterleri arasında insülin direnci de yer almıştır ve bel çevresi ölçümlerinde IDF'in Avrupa'lılar için önerdiği değerler kabul edilmiştir. TEMD'in önerdiği MS tanı kriterleri tablo 11'de gösterilmiştir (74).

Tablo 11. TEMD Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (74)

Aşağıdakilerden en az biri :

- Diabetes mellitus
- Bozulmuş glukoz toleransı
- İnsülin direnci

Ve

Aşağıdakilerden en az ikisi :

- Hipertansiyon (kan basıncı $> 130/85$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
 - Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL-K erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
 - Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)
-

2.9. Osteokalsin Yapısı, Sentezi ve Görevleri

Osteokalsin kemik kaynaklı osteoblastlar tarafından sentezlenen yaklaşık 5700 dalton molekül kütlesine sahip olan ve kemikte kollajen dışında en fazla bulunan proteindir. Osteokalsin, yapısında üç adet gama-glutamik asit (gama-Gla) kalıntısıyla birlikte 49 amino asitten oluşmaktadır. Osteokalsin biyosentezinde ilk oluşan molekül pre-proosteokalsindir. Bu aşamada sinyal peptidaz enziminin etkisiyle 23 rezidümlü hidrofobik kısım ayrılır ve üç adet Gla kalıntısı içeren proosteokalsin oluşur. Proosteokalsin vitamin K'ya bağımlı γ -karboksilaz enzimi aracılığıyla post-translasyonel modifikasyona uğrayarak (karboksilasyon) karboksil gama-Gla kalıntıları içeren osteokalsin oluşur. Bu yapısı itibariyle osteokalsin kemik Gla protein (BGP) olarak da adlandırılır. Gama karboksilasyon sonucunda oluşan karboksile osteokalsin hidroksiapatit içerisinde yer alan kalsiyuma kuvvetli bir şekilde bağlanarak kemik matriksi içerisinde depolanır (75). Karboksilasyona uğramayan osteokalsin ankarboksile osteokalsin olarak adlandırılır ve hidroksiapatite bağlanma afinitesi düşüktür ve kemik matriksinde daha az depolanır. Hem karboksile hem de ankarboksile osteokalsin kemikte ve serumda bulunur. Ankarboksile osteokalsinin büyük kısmı dolaşımda bulunurken, karboksile osteokalsin büyük oranda kemik matriksinde yer alır (76). Osteokalsin sentezinde vitamin K önemli bir rol oynamaktadır. Vitamin K yağda eriyen bir vitamin olup bitkisel kaynaklı K1 (fillokinon) ve hayvansal kaynaklı veya bakteriyel fermentasyon sonucu oluşan K2 (menokinon) formları vardır. Vitamin K sadece koagülasyon için önemli bir vitamin olmayıp aynı zamanda vücutta 12 farklı proteinin Gla kalıntılarının karboksilasyonunda kofaktör olarak rol alır (75). Farelerde yapılan bir çalışmada osteokalsinin ekstraselüler matriks mineralizasyonunda rol oynamadığı gösterilmiştir (17). İnsanlarda vitamin K düzeyi ve kırık riski arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Vitamin K1 eksikliği olan hastalarda ankarboksile osteokalsin düzeyleri yüksek bulunmuş ve KMY'den bağımsız olarak vertebra kırık riskinde artış gösterilmiştir (77). Başka bir çalışmada ise vitamin K eksikliği olan hastalara vitamin K replasmanı verilmiş, kırık riskinde ve kemik döngü belirteçlerinde olumlu bir etki gösterilememiştir (78). Warfarin vitamin K

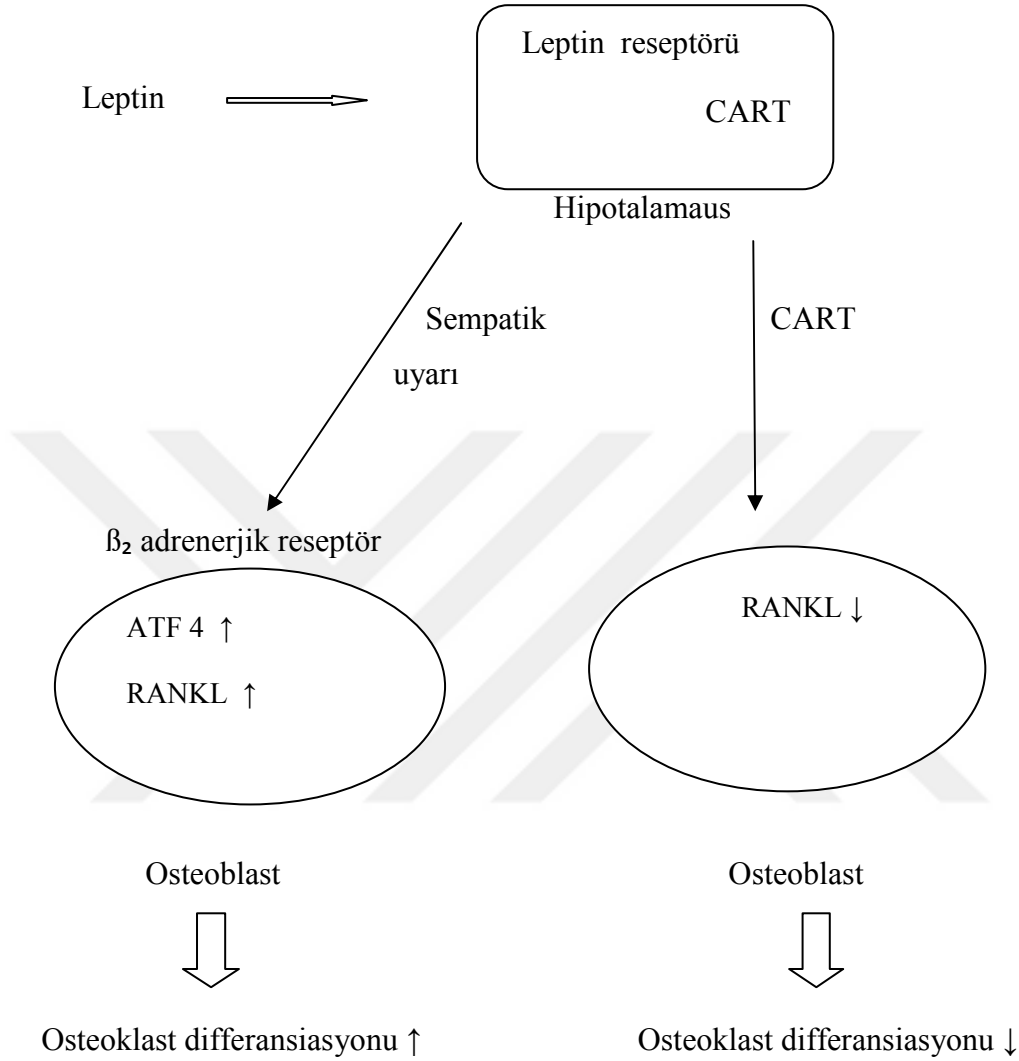
antagonisti olarak etki eden bir ilaçtır. Warfarin kullanan erkeklerde yapılan bir çalışmada kırık riskinde artış bulunmuştur (79). Başka bir çalışmada ise warfarin kullanımının kemik yoğunluğunda azalmaya ve kırık riskinde artışa yol açmadığı bildirilmiştir (80).

Osteokalsin kemik formasyon belirteçidir ve sentezlenen osteokalsinin yaklaşık % 20-30 kadarı dolaşımda bulunur. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda dolaşımda osteokalsin seviyeleri yükselir. Serum osteokalsin düzeyleri yaş, cinsiyet, diüurnal ritm, diyet, gebelik, egzersiz, menstrüel siklus, böbrek fonksiyonları gibi durumlardan etkilenir (75). Çocuk ve adolönlarda kemik yapımının artışına bağlı olarak total ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri yüksektir (81). Postmenopozal kadınlarda kemik formasyonu, kemik rezorpsiyonunu karşılama da osteokalsin düzeylerinde ılımlı artış görülmektedir (82). Osteokalsin düzeyleri kemik formasyonunda gözlenen sirkadiyen ritm ile ilişkili olarak sabah saat 04'te en yüksek, öğleden sonra en düşük seviyelerine ulaşır (83). Diyetle K vitamini yanı sıra D vitamini alımı da önemlidir. 1-25 dihidroksi vitamin D3 total osteokalsin düzeyleri ile pozitif, ankarboksile osteokalsin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterir. Aktif D vitamini kemik mineralizasyonunu olumlu yönde etkiler (84). Düzenli olarak kas geliştirici egzersiz yapan erkeklerde kontrol grubuna göre osteokalsin düzeylerinin % 50 oranında arttığı gösterilmiştir (85). Osteokalsin düzeyleri gebelikten etkilenir. Gebeliğin ilk trimesterinde osteokalsin düzeyleri azalırken, üçüncü trimester sonuna doğru artma eğilimindedir. Gebelikte en düşük olduğu anda yaş uyumlu gebe olmayan kadınlara kıyasla osteokalsin seviyelerinin % 50 oranında düşük olduğu gösterilmiştir (86). Böbrek yetmezliğinde ise azalmış klerens ve artmış kemik döngüsüne bağlı olarak osteokalsin seviyeleri yüksek bulunur (87). Hiperparatiroidi kemik yıkımının ön planda olduğu bir durumdur fakat kemik döngüsünde artışa yol açar ve bu nedenle osteokalsin düzeyleri 2-4 kat artmıştır (88). Osteokalsin, osteoporoz tedavisinin takibinde kullanılabilir. Kemik yıkımını azaltarak etki eden bisfosfonat tedavisi alanlarda kemik formasyonu da azalacağı için osteokalsin seviyeleri düşer. Aynı çalışmada raloksifen alan grupta da osteokalsin seviyeleri düşük bulunmuştur (89). Bunun yanında kemik üzerinde anabolik etki gösteren teriparatide tedavisi alanlarda total osteokalsin düzeylerinde önemli oranda artış görülmektedir (90).

2.10. İskelet Sistemi ile Enerji Metabolizması İlişkisi

Erişkin omurgalılarda kemikler, kemik yeniden yapılanması adı verilen bir işlem ile kendilerini sürekli olarak yenilerler. Bu süreçte ilk işlem osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen ekstraselüler matriks yıkımı olup, ikinci işlem osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik formasyonudur. İskelet sisteminde aynı anda gerçekleşen bu işlem için fazla miktarda enerjiye ihtiyaç vardır (91). İskelet sistemi ve enerji metabolizması arasındaki ilişki hakkında ilk ipucu 2 klinik gözleme dayanmaktadır. Bunlardan birincisi seks steroid eksikliği olanlarda kemik yapılanmasının bozulduğunun görülmesi, ikincisi ise obezlerde kemik kaybının daha az olduğunun görülmesidir. Bu gözlemlerden yola çıkarak kemik kütlesi, vücut ağırlığı ve gonadal fonksiyonun ortak bir hormon veya hormonlar tarafından düzenlendiği düşünülmüştür (92). Adipositlerden salgılanan 16 kDa ağırlığında olan leptin hormonu hipotalamusta yer alan reseptörlerine bağlanarak iştahın baskılanması, enerji harcanması ve fertilitenin sağlanmasında önemli rol oynar (93). Leptin eksikliği veya leptin reseptör direnci olan farelerde hipogonadizm gelişmesine rağmen kemik kütlesinde ve kemik formasyon belirteçlerinde artış görülmüştür. Leptin eksikliği olan farelere intraserebroventriküler leptin infüzyonu yapıldığında kemik kütlesinin eski haline döndüğü gözlenmiştir. Bu tedaviyle sistemik dolaşıma leptin geçişi olmadığı için leptinin bu etkiyi santral yolla yaptığı düşünülmüştür (15). Hipotalamusta ventromedial nükleus ve arkuat nükleus leptin reseptörleri taşımaktadır. Yapılan çalışmalar leptinin kemik yeniden yapılanması üzerine etkisini ventromedial nükleus aracılığıyla yaptığını göstermiştir (94). Leptinin reseptörüne bağlanması sonucu sempatik sinir sistemi aktive olur ve osteoblastlar üzerinde yer alan β_2 adrenerjik reseptörler uyarılır. Osteoblastların uyarılması sonucu osteoblast differansiyasyon ve fonksiyonu için önemli olan bir transkripsiyon faktörü olan ATF 4 fosforile olarak aktif hale gelir. ATF-4 osteoklast differansiyasyon faktörü olan Nükleer faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) uyarır. Böylece leptin osteoblastlar üzerinden kemik yıkımını düzenler. Yakın zamanda tanımlanan diğer mekanizmada ise leptin hipotalamusta kokain-amfetamin düzenleyici transkript

(CART) sentezini artırır. CART, RANKL ekspresyonunu azaltarak osteoklast differansiasyonunu azaltır ve böylece kemik yıkımı azalır (95).



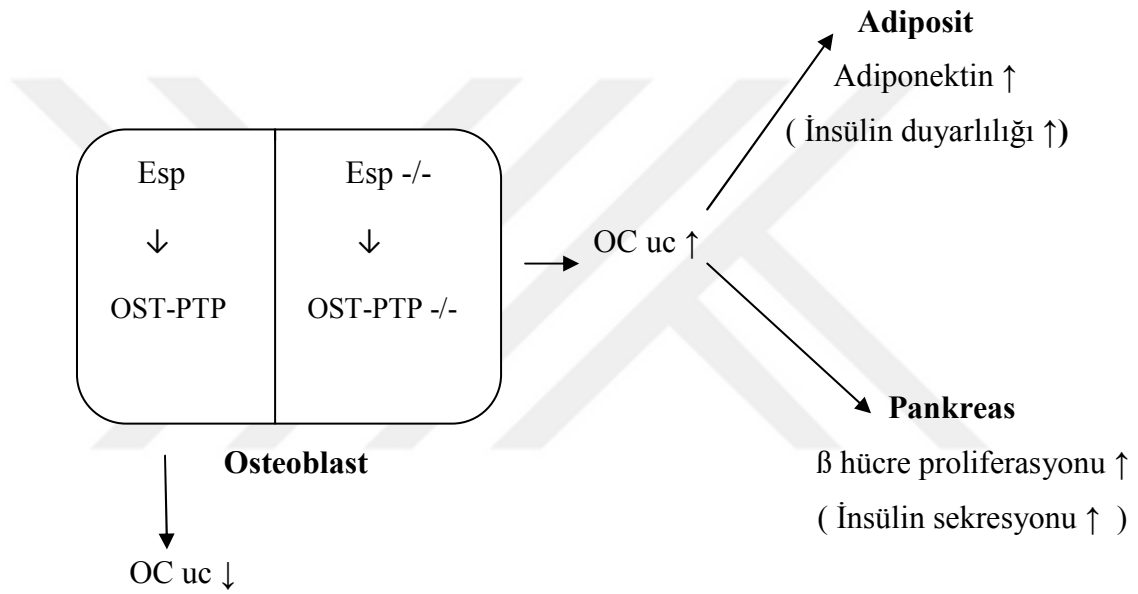
Şekil 1. Leptinin hipotalamik sempatik uyarı ve CART aracılığıyla osteoklast differansiasyonu üzerine bimodal etkisi. CART : Kokaine-Amfetamin Düzenleyici Transkript, ATF 4 : Aktive edici Transkript faktör 4, RANKL : Nükleer faktör kapa B ligandı için reseptör aktivatörü. (96).

Enerji metabolizmasının leptin aracılığıyla osteoblastlar üzerine etkisinin gösterilmesi, osteoblastların da enerji metabolizmasında rolü olabileceği fikrini oluşturmuştur. Lee ve arkadaşları osteoblast spesifik genler üzerinde oynayarak mutant fareler üretmişler ve enerji homeostazı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu

amaçla ilk olarak Esp geni üzerinde çalışmışlardır. Esp geni embriyonik kök hücre, Sertoli hücresi ve osteoblastlarda bulunan osteotestiküler protein tirozin fosfataz isimli (OST-PTP) proteini kodlayan bir gendir. Esp geni pankreas β hücreleri ve adipositlerde bulunmamaktadır. Esp geni çıkarılmış (Esp $-/-$) farelerde genetik yatkınlık ve cinsiyetten bağımsız olarak değişik bir metabolik fenotip ortaya çıktığı gösterilmiştir. İlk olarak Esp $-/-$ yenidoğan farelerin bir kısmının hipoglisemiye bağlı olarak öldüğü görülmüştür. Esp $-/-$ erişkin farelerde de hipoglisemi sıklığı artmış bulunmuştur. Hipoglisemi nedeni olarak bu farelerde insülin sekresyonunda artış gösterilmiştir. İkinci değişiklik olarak Esp $-/-$ farelerde β hücre proliferasyonu, β hücre kütlesi ve adacık boyutu ve sayısında artış görülmüştür. Ki 67 boyanması sonucu 1 aylık Esp $-/-$ farelerde β hücre proliferasyonu yaklaşık % 300 artmış bulunmuştur. Üçüncü olarak hiperinsülinemik olmalarına rağmen Esp $-/-$ farelerde vahşi tip (VT) farelere oranla insülin duyarlılığında artış saptanmıştır. İnsülin duyarlılığını artıran faktörü ortaya çıkarmak için çeşitli adipokinler incelenmiştir. Esp $-/-$ farelerde leptin ve resistin ekspresyonlarının etkilenmediği, fakat adiponektin ekspresyonunda 3 kat, serum adiponektin seviyelerinde 2 kat artış bulunmuştur. Bunun üzerine Esp $-/-$ farelerde insülin duyarlılığında artışın adiponektin üzerinden olduğu öne sürülmüştür. Esp $-/-$ fareler hiperinsülinemik olmalarına rağmen visceral yağlanma ve serum trigliserid düzeyleri VT farelere göre belirgin olarak daha az bulunmuştur. Bu özellik kalori alımında azalma olmamasına rağmen Esp $-/-$ farelerde enerji tüketiminde artışa bağlanmıştır. Esp $-/-$ farelerde insülin sekresyonunda ve insülin duyarlılığında artış görülmesi bu mutant fareleri obezite ve diyabet gelişiminden koruduğu düşünülmüştür. Örneğin VT ve Esp $-/-$ fareler yüksek yağ içeren diyet ile beslenmişler. 6 hafta sonra Esp $-/-$ farelerin daha az kilo aldığı ve insülin direnci ve glukoz intoleransı geliştirmedeği gösterilmiştir. Esp ekspresyonu aşırı artmış farelerde ise insülin sekresyonunda ve duyarlılığında azalmayla beraber obezite ve tip 2 diyabet geliştiği görülmüştür. Bundan sonraki aşamada VT ve Esp $-/-$ osteoblastlar adacık hücreleri ile birlikte kültür ortamına konulmuş. VT osteoblastlar insülin ekspresyonunu % 40 oranında artırırken, Esp $-/-$ osteoblastlarda bu artış çok daha fazla bulunmuştur. Aynı şekilde VT ve Esp $-/-$ osteoblastlar adipositlerle birlikte kültür ortamında bekletildiğinde VT osteoblastlarda adiponektin ekspresyonunda artışa görülürken, bu etki Esp $-/-$ farelerde 2 kat fazla bulunmuştur.

Bu deneyler sonucunda osteoblastlardan salgılanan bir veya birden fazla molekülün enerji homeostazına etki edebileceği sonucuna varılmış ve çalışmalar bu açıdan devam ettirmiştir. Osteokalsin içermeyen (Ocn -/-) farelerde kan glukoz seviyeleri yüksek ve insülin seviyeleri düşük bulunmuştur. Ayrıca yapılan insülin tolerans testi, hiperinsülinemik öglisemik klemp testleri sonucunda insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı ve glukoz toleransında azalma olduğu görülmüştür. Ocn -/- farelerde β hücre proliferasyonunda, β hücre kitlesinde, adiponektin gen ekspresyonunda ve serum adiponektin seviyelerinde VT farelere göre azalma görülürken, yağ kütlesinde, adiposit sayısında ve serum trigliserid düzeylerinde artış görülmüştür. Hücre kültür çalışmalarında Ocn -/- osteoblastlar ile adacık hücrelerinde insülin ekspresyonunda, adipositlerde adiponektin ekspresyonunda artış olmadığı gösterilmiştir. Osteokalsinin bu etkilerini desteklemek üzere Ocn -/- farelerin bir kısmına glukoz, diğerlerine ise glukoz ile beraber rekombinant osteokalsin verilmiştir. Sonuçta osteokalsin verilen grupta kan glukozu anlamlı oranda düşük bulunurken, insülin sekresyonunda artış görülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda osteoblastlar tarafından salgılanan osteokalsinin insülin ve adiponektin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ocn -/- farelerde görülen metabolik fenotip, Esp -/- farelerde görülenin tam tersi özellikler içermekteymiş. Ayrıca Esp -/- farelerden bir osteokalsin alleli çıkarıldığında Esp -/- farelerde görülen metabolik fenotipin tamamen kaybolduğu görülmüştür. Fakat Esp -/- farelerde osteokalsin gen ekspresyonu ve serum osteokalsin düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Bu bulgular her iki genin aynı metabolik yolak üzerinde etkili olduğunu ve Esp -/- farelerde osteokalsin aktivitesinde artış olduğunu düşündürmüştür. Esp -/- farelerin serumlarında VT farelere göre daha fazla oranda ankarboksile osteokalsin olduğu gösterilmiş ve glukoz metabolizmasında ankarboksile osteokalsinin etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Esp geninin kodladığı OST-PTP'nin osteokalsinin gama karboksilasyonunda rol oynadığı ve Esp -/- farelerde karboksilasyon az olduğu için ankarboksile osteokalsin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (18) (Şekil 2). Daha sonra Ferron ve arkadaşları osteokalsin pompaları kullanarak VT farelerde farklı osteokalsin dozlarının etkilerini incelemişlerdir. İnsülin ekspresyonu ve β hücre proliferasyon artışı için düşük konsantrasyonlar (0.03 – 0.3 ng/ml) yeterli olurken , adiponektin ekspresyonu ve insülin duyarlılığı artışı için daha yüksek

konsantrasyonlara (10 – 30 ng/ml) gerek duyulmuştur. Aynı çalışmada bir grup VT fareye yüksek yağ içeren diyet ve plasebo, diğer gruba yüksek yağ içeren diyet ve osteokalsin verilerek 8 hafta takip edilmiştir. Osteokalsin verilen grupta daha az oranda kilo alımı ve glukoz tolerans bozukluğu, ve daha düşük trigliserid düzeyleri bulunmuştur. Bu çalışma osteokalsinin tip 2 diyabet ve obezitenin önlenmesinde farmakolojik tedavi seçeneği olarak kullanılma olasılığı açısından önemlidir (97).



Şekil 2. Esp çıkarılmış farede uc OC artışının yağ ve pankreas üzerine etkisi.

OST-PTP : Osteotestiküler Protein Tirozin Fosfataz, uc OC: ankarboksile osteokalsin.

Farelerde yapılan çalışmalarda osteokalsin ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki gösterildikten sonra insanlarda da bu ilişki üzerine çalışmalar yapılmıştır. Im ve arkadaşları, 339 postmenopozal kadında yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabetik hastalarda, BAG ve normal glukoz toleransı olan hastalara göre osteokalsin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada osteokalsin seviyelerinin glukoz, insülin, insülin direnci ve HbA1c ile ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir (8). Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada

yeni tip 2 DM tanısı alan erkeklerde, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda normal glukoz toleransı olanlara göre total osteokalsin seviyesini düşük bulmuşlardır. Erkeklerde osteokalsin ile glukoz ve insülin arasında ilişki gösterilirken, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda ise osteokalsin ve HbA1c ilişkili bulunmuştur (98). 65 yaş ve üzeri 380 hastayı içeren başka bir çalışmada ise osteokalsin düzeyi ile glukoz, insülin, insülin direnci, VKİ, VYO arasında ters ilişki gösterilmiştir (20). Total osteokalsin düzeyinin kullanıldığı bu çalışmalara ek olarak hayvan modellerinde gösterildiği gibi ankarboksile osteokalsin kullanılarak yapılan insan çalışmaları da vardır. Hwang ve arkadaşları 199 erkek hastada karboksile ve ankarboksile osteokalsin ile kan şekeri, insülin direnci ve β hücre fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada her iki osteokalsin formuyla glukoz düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Fakat ankarboksile osteokalsinin artmış β hücre fonksiyonuyla ilişkili olduğu gösterilirken, karboksile osteokalsinin insülin duyarlılığında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (99). Shea ve arkadaşları tarafından 348 diyabetik olmayan yaşlı bireylerde yapılan çalışmada ankarboksile osteokalsin ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır. Aynı çalışmada total osteokalsin ve karboksile osteokalsin yüksek olan grupta insülin direncinin daha düşük olduğu bulunmuştur (23). Başka bir çalışmada ise Kanazawa ve arkadaşları, tip 2 DM olan erkeklerde ve kadınlarda ankarboksile osteokalsin ile glukoz, HbA1c ve VYO arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir (22). Yakın zamanda yayınlanan 65 yaş ve üstü 1597 Japon erkeğin tarandığı bir çalışmada ankarboksile osteokalsin düzeyi ile kan şekeri, HbA1c, açlık insülin, insülin direnci, VKİ ve trigliserid düzeyleri arasında ters ilişki gösterilmiştir (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniklerine Kasım 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran ve çeşitli nedenlere bağlı olarak 75 gram glukoz ile OGTT yapılan 48 erkek (18 – 65 yaş arası), 70 premenopozal kadın (19 – 50 yaş arası), 60 postmenopozal kadın (44 – 65 yaş arası) hasta alındı. OGTT sonuçlarına göre hastalar prediyabeti ve normal glukoz toleransı (NGT) olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. AKŞ 100-125 mg/dl ve/veya OGTT sonrası 2. saat kan şekeri 140-199 mg/dl arasında olanlar prediyabet, AKŞ < 100 mg/dl ve OGTT sonrası 2. saat kan şekeri < 140 mg/dl olanlar NGT olarak kabul edildi. Buna göre erkeklerin 24'ü, premenopozal kadınların 35'i ve postmenopozal kadınların 30'u prediyabet tanısı aldı. 12 aydan daha uzun süredir adet görmeyen kadınlar postmenopozal olarak kabul edildi. Çalışmaya karaciğer ve böbrek yetmezliği, malignite hikayesi, böbrek taşı hikayesi, hiperparatiroidizmi (PTH > 65 pg/ml), hipertiroidisi olanlar ve kemik döngüsü üzerine etkisi olan bisfosfonat, kalsitonin, östrojen, testosteron, kortikosteroid, kalsiyum ve D vitamini tedavisi alanlar dahil edilmedi.

Hastaların başvuru anında anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapılarak dosyaları incelendi. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve çalışmaya dahil edilen katılımcılara bilgi verilerek yazılı onam formu alındı.

Antropometrik Ölçümler

Hastaların boyları stadiometre kullanılarak, vücut ağırlığı, vücut yağ ağırlığı ve vücut yağ oranı Tanita Body Composition Analyzer Type BC-418 M 17 (Tanita, Tokyo, Japonya) kullanılarak ölçüldü. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığı metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi ölçümü alt kosta ile iliak

krest arasında orta hattan mezura yardımı ile yapıldı. Bütün ölçümler aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan en az 10 saat açlığı takiben sabah saat 08:00- 08:30 arası kan örnekleri alındı ve sonrasında 75 gram glukoz ile OGTT yapıldı. OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu, insülin ve C-peptid düzeylerinin ölçümü için kan örneği alındı. Glukoz ölçümü glukoz oksidaz yöntemiyle yapıldı. Plazma insülin düzeyi immunassay yöntemiyle Advia Centaur XP (Siemens) cihazında ölçüldü. C-peptid düzeyleri ise immunassay yöntemiyle İmmulite 2000 XP (Siemens) kullanılarak ölçüldü. HOMA – IR düzeyi aşağıdaki formüle göre hesaplandı :

$$\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl) X açlık insülin (mU/l) / 405.}$$

HbA1c ölçümü yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) yöntemiyle yapıldı. Kolesterol düzeyleri C 16000 Architect (Abbott) cihazıyla spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Total osteokalsin düzeyi mikroELİSA yöntemiyle ALISE İ Quality System (Seac Radim) cihazı kullanılarak tayin edildi. Ankarboksile osteokalsin ölçümü için alınan kan örnekleri analiz yapılana kadar - 80°de donduruldu, daha sonra bütün kan örnekleri aynı anda enzim immunuassay yöntemi (Takara Biomedical Group, Otsu, Shia, Japan) kullanılarak analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların

karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlarda, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

İlk olarak, çalışmaya alınan kişilerin klinik özellikleri ve üç grup arasındaki farklılıklar değerlendirildi. Tablo 12 ve tablo 13'te erkek, premenopozal ve postmenopozal kadın gruplarının yaş, boy, kilo, VKİ, VYO ölçümleri ve aralarındaki farklılıklar gösterildi.

Tablo 12. Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadın gruplarının yaş ve vücut ölçüm özellikleri

	Erkek (n = 48)	Pre Menopoz Kadın (n = 70)	Post Menopoz Kadın (n = 60)	F	P
Yaş	41,88±10,94	32,18±9,38	54,52±5,73	91,98	0,0001
Boy (cm)	173,15±6,57	160,79±6,54	157,02±6,11	86,55	0,0001
Ağırlık (kg)	87,51±15,27	78,89±20,36	79,09±17,68	3,77	0,025
VKİ (kg/m ²)	29,19±4,71	30,44±7,12	32,17±7,39	2,57	0,079
Bel Çevresi (cm)	101,42±11,86	95,59±14,86	99,88±15,7	2,63	0,075
VYO (%)	25,19±6,97	37,86±7,9	40,47±6,92	62,37	0,0001
Yağ Kitle (kg)	22,82±10	31,2±13,65	33,04±12,58	9,76	0,0001

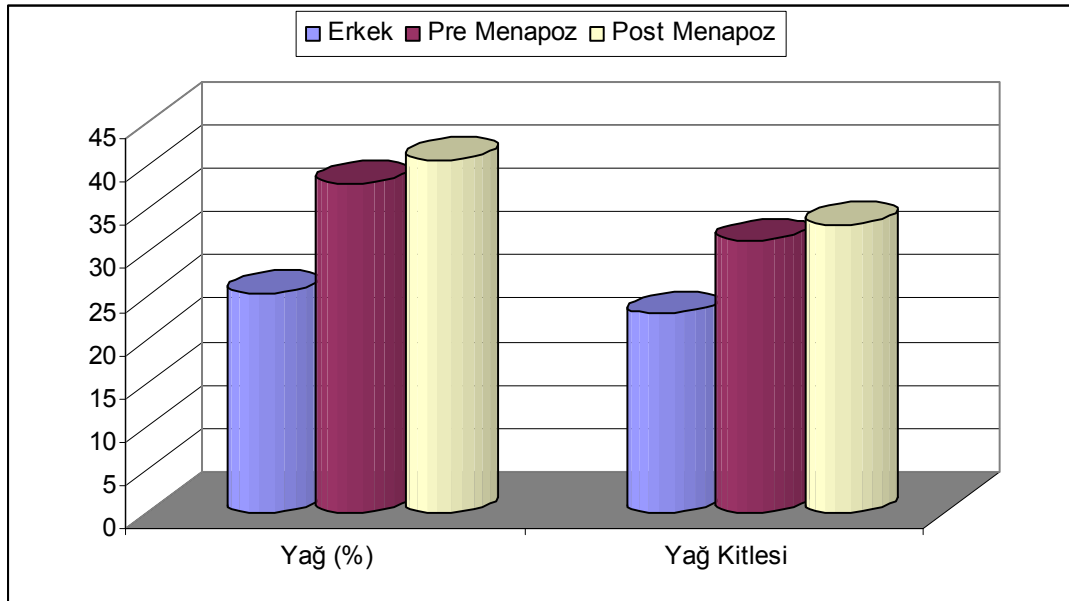
Tablo 13. Grupların yaş ve vücut ölçümlerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Yaş	Boy	Ağırlık	VYO (%)	Yağ Kitle
Erkek / Pre Menopoz	0,0001	0,0001	0,034	0,0001	0,001
Erkek / Post Menopoz	0,0001	0,0001	0,057	0,0001	0,0001
Pre Menopoz / Post Menopoz	0,0001	0,005	0,998	0,134	0,698

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,0001$). Postmenopozal kadınların yaş ortalaması erkeklerin ve premenopozal kadınların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0,0001$), erkeklerin yaş ortalaması premenopozal kadınların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$).

Erkeklerin boy ortalaması premenopozal ve postmenopozal kadınların boy ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p=0,0001$), premenopozal kadınların boy ortalaması postmenopozal kadınlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,005$). Erkeklerin vücut ağırlığı ortalaması premenopozal kadınların vücut ağırlığı ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunurken ($p=0,034$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların VKİ ve bel çevresi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,079$, $p=0,075$). Erkeklerin VYO ve vücut yağ ağırlığı ortalaması premenopozal ve postmenopozal kadınlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ($p=0,0001$), premenopozal ve postmenopozal kadınların VYO ve vücut yağ ağırlığı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmedi.



Şekil 3. Gruplar arasında vücut yağ oranı ve yağ kütlesi ölçümleri

Çalışmaya alınan grupların glukoz metabolizması ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması Tablo 14 ve Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların glukoz metabolizmasıyla ilişkili verileri

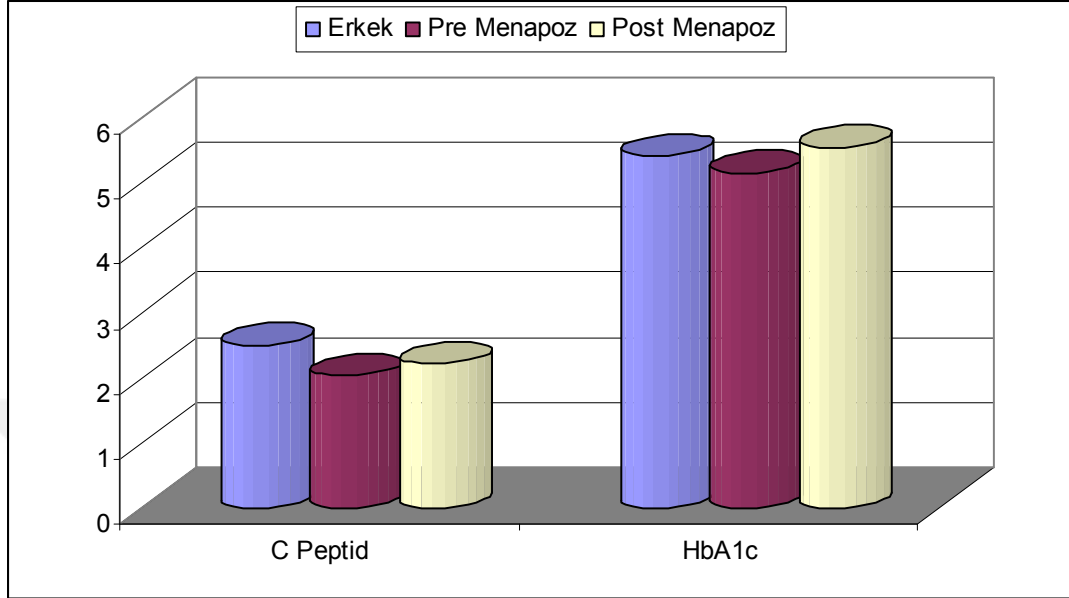
	Erkek (n = 48)	Pre Menopoz (n = 70)	Post Menopoz (n = 60)	F	P
Açlık KŞ (mg/dl)	99,08±11,85	101,1±12,27	102,31±10,54	0,98	0,379
İnsülin (uU/ml)	8,85±8,05	7,83±5,09	6,57±5,34	1,73	0,181
C Peptid (ng/ml)	2,49±0,84	2,02±0,65	2,2±1,03	4,58	0,012
HbA1c (%)	5,39±0,58	5,13±0,46	5,52±0,36	10,66	0,0001
HOMA-IR	2,14±1,89	1,95±1,3	1,76±1,4	0,82	0,444
İnsulin Direnci	0,25±0,44	0,22±0,42	0,19±0,4	0,24	0,788

Tablo 15. Grupların glukoz metabolizmasıyla ilişkili verilerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	C- Peptid	HbA1c
Erkek / Pre Menopoz	0,008	0,013
Erkek / Post Menopoz	0,180	0,325
Pre Menopoz / Post Menopoz	0,477	0,0001

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların açlık kan şekeri, açlık insülin ve HOMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken; C-peptid ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,012, p=0,0001). Erkeklerin C-peptid ortalaması premenopozal kadınların C-peptid ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken (p=0,008), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Premenopozal kadınların HbA1c ortalaması erkekler ve postmenopozal kadınların HbA1c ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük

bulunurken ($p=0,013$; $p=0,0001$), erkek ve postmenopozal kadınların HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



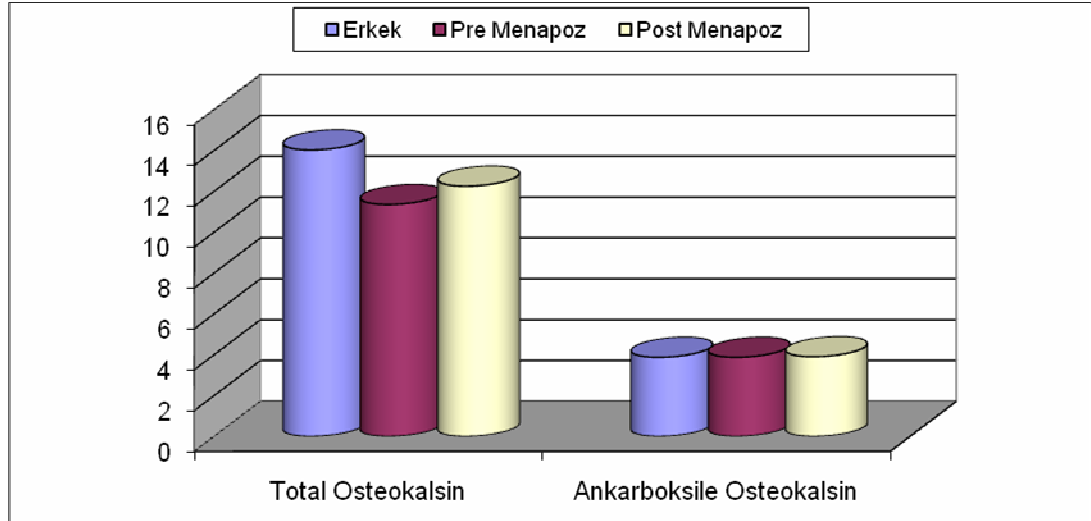
Şekil 4. Grupların C-peptid ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan grupların total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri

	Erkek (n = 48)	Pre Menopoz (n = 70)	Post Menopoz (n = 60)	F	P
Total Osteokalsin (ng/ml)	14,02±7,71	11,35±4,46	12,25±5,67	2,88	0,059
Ankarboksile Osteokalsin	3,87±1,1	3,87±1,26	3,9±1,26	0,01	0,989

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadın hastaların total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Grupların total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5. Grupların total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 17 ve tablo 18’de erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların lipid parametreleri ve gruplar arasındaki karşılaştırmaları gösterilmiştir.

Tablo17. Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların lipid parametreleri

	Erkek (n = 48)	Pre Menopoz (n = 70)	Post Menopoz (n = 60)	F	P
Total Kolesterol (mg/dl)	207,63±46,37	188,88±36,22	223,63±41,23	10,79	0,0001
Trigliserid (mg/dl)	184,63±100,14	121,62±55,5	145,04±73,11	13,05	0,0001
HDL-K (mg/dl)	39,73±7,12	51,22±12,05	53,02±10,06	25,13	0,0001
LDL-K (mg/dl)	130,63±44,64	115,12±30,19	141,52±34,45	8,09	0,0001

Tablo 18. Grupların lipid parametrelerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Total			
	Kolesterol	Trigliserid	HDL-K	LDL-K
Erkek / Pre Menopoz	0,042	0,0001	0,0001	0,062
Erkek / Post Menopoz	0,126	0,027	0,0001	0,290
Pre Menopoz / Post Menopoz	0,0001	0,057	0,607	0,0001

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,0001). Premenopozal kadınların total kolesterol ortalamaları erkek ve postmenopozal kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken (p=0,042, p=0,0001), erkek ve postmenopozal kadınların total kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,126). Aynı şekilde premenopozal kadınların trigliserid ortalamaları erkek ve postmenopozal kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken (p=0,027, p=0,0001), erkek ve postmenopozal kadınların trigliserid ortalamaları arasında fark bulunmamıştır (p=0,057). Erkeklerin HDL-K ortalamaları premenopozal ve postmenopozal kadınlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülürken (p=0,0001), premenopozal ve postmenopozal kadınların HDL-K ortalamaları arasında fark bulunmamıştır (p=0,607). Postmenopozal kadınların LDL-K ortalamaları premenopozal kadınlarınkinden anlamlı derecede yüksek bulunurken (p=0,0001), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 19. Grupların toplamında osteokalsin düzeyleri ile yaş ve vücut ölçümlerinin karşılaştırılması

		Total Osteokalsin	Ankarboksile Osteokalsin
Yaş	R	-0,018	-0,167
	p	0,822	0,03
VKİ (kg/m ²)	R	-0,205	-0,021
	p	0,008	0,785
Bel Çevresi (cm)	R	-0,157	-0,031
	p	0,042	0,690
Yağ Kitlesi (kg)	R	-0,235	-0,015
	p	0,002	0,848
VYO (%)	r	-0,238	-0,011
	p	0,002	0,892

Tablo 19’da gösterildiği üzere grupların toplamında total osteokalsin ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemezken, VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi ve VYO arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ankarboksile osteokalsin ile yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasına rağmen, VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi ve VYO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Grupların toplamında total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ile glukoz metabolizması ile ilişkili veriler arasındaki ilişki tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Grupların toplamında osteokalsin düzeyleri ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki

		Total Osteokalsin	Ankarboksile Osteokalsin
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	r	0,048	0,025
	p	0,538	0,746
Açlık İnsulin (uU/ml)	r	0,191	0,014
	p	0,013	0,853
C Peptid (ng/ml)	r	-0,039	0,013
	p	0,616	0,864
HbA1c (%)	r	0,097	-0,004
	p	0,211	0,956
HOMA-IR	r	0,193	0,034
	p	0,012	0,662

Grupların toplamında total osteokalsin ile açlık kan şekeri, C-peptid, HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Total osteokalsin ile açlık insülini arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,191$, $p=0,013$). Total osteokalsin ile HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($r=0,193$, $p=0,012$). Bununla birlikte ankarboksile osteokalsin ile açlık kan şekeri, açlık insülin, C-peptid, HbA1c düzeyleri ve HOMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

gözlenmemiştir. Total ve ankarboksile osteokalsin ile total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 21. Prediyabetik ve normal glukoz toleransı olanlarda total ve ankarboksile osteokalsin ile glukoz ve yağ metabolizması ölçümlerinin karşılaştırılması

		Normal Glukoz Toleransı (n = 89)		Prediyabet (n = 89)	
		Total osteokalsin	Ankarboksile osteokalsin	Total osteokalsin	Ankarboksile osteokalsin
Yaş	r	-0,068	-0,05	-0,015	-0,3
	p	0,536	0,653	0,893	0,006
VKİ (kg/m ²)	r	-0,275	-0,179	-0,21	0,075
	p	0,011	0,103	0,056	0,499
Bel Çevresi(cm)	r	-0,245	-0,159	-0,144	0,05
	p	0,025	0,148	0,192	0,653
Yağ kitlesi (kg)	r	-0,268	-0,152	-0,253	0,088
	p	0,014	0,167	0,02	0,427
VYO (%)	r	-0,305	-0,133	-0,22	0,082
	p	0,005	0,229	0,044	0,461
Açlık kan şekeri(mg/dl)	r	-0,085	0,036	-0,08	-0,096
	p	0,443	0,747	0,469	0,387
Açlık İnsulin (uU/ml)	r	0,131	-0,133	0,246	0,159
	p	0,237	0,227	0,024	0,148
C-peptid (ng/ml)	r	-0,045	-0,059	-0,081	0,054
	p	0,686	0,595	0,465	0,622
HbA1c (%)	r	0,079	-0,048	0,069	0,014
	p	0,477	0,663	0,532	0,897
HOMA-IR	r	0,115	-0,116	0,226	0,141
	p	0,297	0,292	0,039	0,2

Tablo 21’de gösterildiği üzere NGT olan kişilerde total osteokalsin düzeyi ile VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi ve VYO arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilirken AKŞ, açlık insülin, C-peptid, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleriyle anlamlı ilişki gösterilememiştir. Prediyabetik olan kişilerde ise total osteokalsin düzeyiyle yağ kitlesi ve VYO arasında negatif yönde, açlık insülin ve HOMA-IR düzeyiyle pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir. NGT ve prediyabetik olan gruplarda ankarboksile osteokalsin düzeyleriyle glukoz ve yağ metabolizması ölçümleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadın gruplarında total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeyleriyle yaş, VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi ve VYO arasındaki ilişki Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda osteokalsin düzeyleri ile yaş, antropometrik ölçüm ve vücut yağ kitlesi arasındaki ilişki

		Erkek (n = 48)		Premenopoz (n = 70)		Postmenopoz (n = 60)	
		Total Osteokal.	An. Osteokal.	Total Osteokal.	An. Osteokal.	Total Osteokal.	An. Osteokal.
Yaş	r	-0,101	-0,339	-0,238	-0,231	0,152	-0,224
	p	0,495	0,018	0,051	0,058	0,283	0,111
VKİ (kg/m ²)	r	-0,14	-0,152	-0,321	-0,042	-0,156	0,065
	p	0,344	0,301	0,008	0,736	0,268	0,645
Bel Çevresi (cm)	r	-0,247	-0,192	-0,314	-0,024	-0,052	0,053
	p	0,091	0,192	0,009	0,849	0,713	0,709
Yağ Kitlesi (kg)	r	-0,135	-0,141	-0,295	-0,061	-0,19	0,122
	p	0,361	0,340	0,015	0,622	0,178	0,390
VYO (%)	r	-0,125	-0,114	-0,27	-0,039	-0,169	0,087
	p	0,397	0,441	0,026	0,753	0,232	0,539

(Total osteokal.= Total osteokalsin, An. Osteokal.= Ankarboksile osteokalsin)

Erkeklerde total osteokalsin ile yaş, bel çevresi, VKİ, yağ kitlesi ve VYO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$). Erkeklerde ankarboksile osteokalsin ile bel çevresi, VKİ, yağ kitlesi, VYO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken ($p > 0,05$), yaş ile negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($r = -0,339$ $p = 0,018$). Premenopozal kadın grubunda total ve ankarboksile osteokalsin ile yaş arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p = 0,051$, $p = 0,058$). Premenopozal kadınlarda total osteokalsin ile VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi, VYO arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilirken ankarboksile osteokalsin ile bu ölçümler arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Postmenopozal kadınlarda total ve ankarboksile osteokalsin ile yaş, VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi ve VYO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda total ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ile glukoz metabolizmasına ait ölçümler arasındaki ilişki tablo 23'te gösterilmiştir. Erkeklerde ve premenopozal kadınlarda total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin ile açlık kan şekeri, açlık insülin, C-peptid, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$). Postmenopozal kadın hastalarda ise total osteokalsin ile açlık kan şekeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir ($r = 0,281$ $p = 0,044$). Bu hasta grubunda total osteokalsin ile açlık insülin, C-peptid, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$). Postmenopozal kadınlarda ankarboksile osteokalsin ile açlık kan şekeri, açlık insülin, C-peptid, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ile total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 23. Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda osteokalsin düzeyleri ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki

		Erkek (n = 48)		Premenopoz (n = 70)	
		Total Osteokal.	An. Osteokal.	Total Osteokal.	An. Osteokal.
Açlık Kan Şekeri(mg/dl)	r	-0,02	-0,01	-0,013	0,083
	p	0,893	0,946	0,913	0,501
Açlık İnsulin(uU/ml)	r	0,247	-0,07	0,113	-0,017
	p	0,09	0,637	0,360	0,890
C –Peptid (ng/ml)	r	-0,021	-0,234	-0,13	0,069
	p	0,885	0,109	0,290	0,575
HbA1c (%)	r	0,056	-0,034	0,01	-0,012
	p	0,707	0,820	0,933	0,925
HOMA-IR	r	0,242	-0,055	0,12	0,014
	p	0,097	0,710	0,329	0,909

(Total Osteokal.= Total osteokalsin, An. Osteokal.= Ankarboksile osteokalsin)

Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlar kendi içlerinde normal glukoz toleransı (NGT) olanlar ve prediyabeti olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak demografik özellikleri, glukoz ve lipid metabolizması ile ilgili veriler ve osteokalsin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu özellikler tablo 24’te gösterilmiştir.

Erkeklerde NGT ve prediyabeti olan alt gruplar karşılaştırıldığında yaş, boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, VYO ve vücut yağ kitlesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Premenopozal kadınlarda prediyabetik grubun yaş ortalaması NGT olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003). Premenopozal kadınlarda NGT ve prediyabeti olan gruplar arasında boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, VYO ve yağ kitlesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Postmenopozal kadınlarda NGT ve prediyabeti olan alt grupların yaş ve ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Postmenopozal kadınlarda prediyabet grubunun VKİ, bel çevresi, VYO ve yağ kitlesi ortalamaları NGT olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

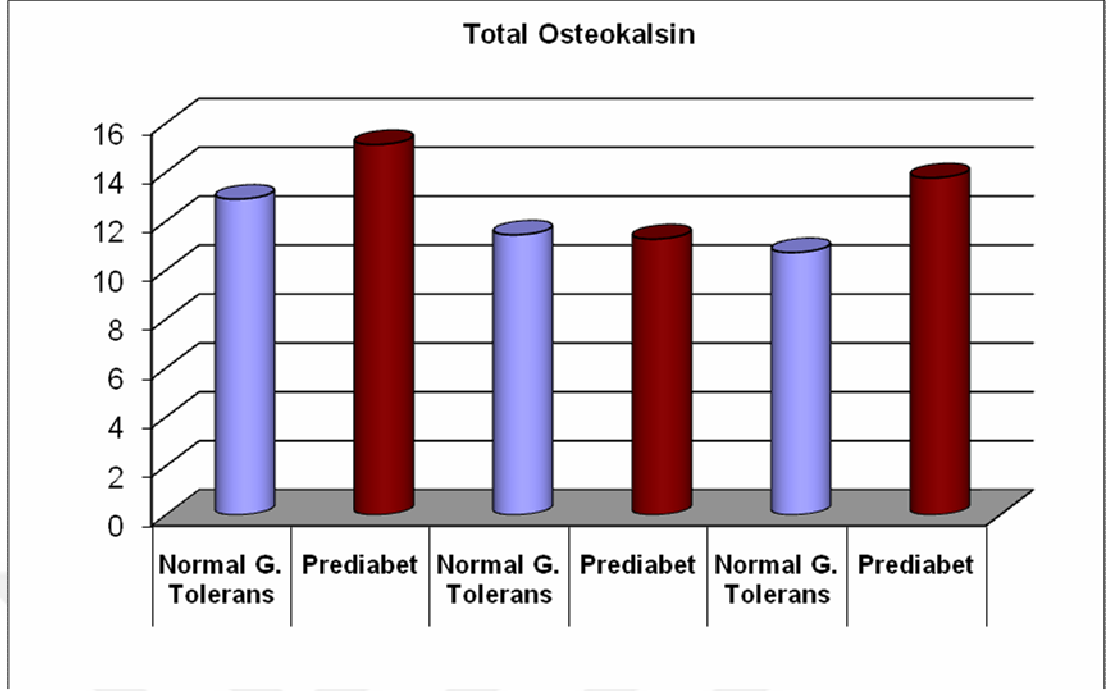
Erkeklerde prediyabet grubunda açlık kan şekeri ve HbA1c ortalamaları NGT olanlardan anlamlı derecede yüksek bulunurken, iki grup arasında açlık insülin, C-peptid düzeyleri ve HOMA-IR açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Premenopozal kadınlarda prediyabet grubunun açlık kan şekerinin NGT olanlardan anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken, iki grup arasında açlık insülin, C-peptid, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Postmenopozal kadınlarda prediyabet grubunun açlık kan şekeri, C-peptid düzeyleri ve HOMA-IR ortalamaları NGT olan kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, açlık insülin ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Erkek ve premenopozal kadınlarda NGT ve prediyabetik alt gruplar arasında total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir. Postmenopozal kadınlarda prediyabet grubunda trigliserid düzeyi NGT olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, total kolesterol, HDL-K, LDL-K düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

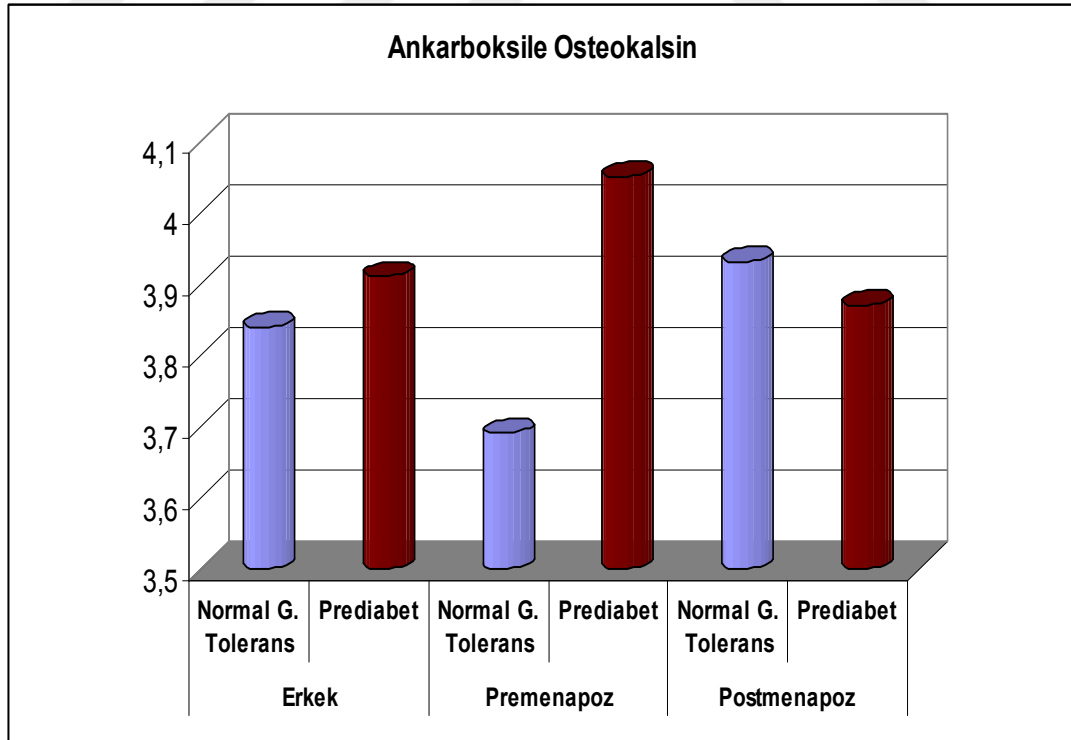
Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların NGT ve prediyabetik alt gruplarında total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki bulunmamıştır. Grupların total osteokalsin ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri şekil 6 ve şekil 7’de gösterilmiştir.

Tablo 24: Normal glukoz toleransı ve prediyabetik erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların demografik özelliklerinin ve osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması

	Erkek (n=48)			Premenopoz(n=70)			Postmenopoz(n=60)		
	Normal (n=24)	Prediyabet (n=24)	p	Normal (n=35)	Prediyabet (n=35)	p	Normal (n=30)	Prediyabet (n=30)	p
Yaş	40,04±8,58	43,71±12,81	0,250	28,91±8,3	35,44±9,36	0,003	53,31±5,24	55,73±6,04	0,129
Boy (cm)	172,13±6,54	174,17±6,59	0,287	161,68±6,56	159,91±6,49	0,269	159,04±5,1	155±6,44	0,016
Ağırlık (kg)	83,5±12,53	91,53±16,91	0,068	78,72±21,2	79,06±19,79	0,946	74,61±17,65	83,56±16,86	0,067
VKİ (kg/m ²)	28,16±3,84	30,23±5,32	0,130	29,98±7,02	30,89±7,29	0,600	29,38±6	34,96±7,7	0,005
Bel Çevresi(cm)	98,25±10,46	104,58±12,53	0,064	94,71±15,45	96,47±14,42	0,628	94,04±13,58	105,73±15,71	0,006
Yağ (%)	23,32±6,95	27,05±6,61	0,062	37,91±7,19	37,82±8,67	0,964	37,86±6,43	43,09±6,5	0,005
Yağ Kütlesi(kg)	20,08±8,07	25,57±11,11	0,056	31,09±14,26	31,31±13,24	0,949	29,15±11,54	36,94±12,58	0,024
AKŞ (mg/dl)	89,83±6,01	108,33±8,49	0,0001	91,41±7,31	110,79±7,67	0,0001	94,35±6,22	110,27±7,5	0,0001
Açlık İnsulin(uU/ml)	8,6±8,37	9,09±7,89	0,835	8,05±5,23	7,62±5,01	0,727	5,64±5,9	7,5±4,65	0,211
C- Peptid (ng/ml)	2,45±0,86	2,54±0,84	0,717	1,94±0,62	2,09±0,67	0,341	1,83±0,91	2,56±1,03	0,009
HbA1c (%)	5,15±0,54	5,62±0,54	0,004	5,07±0,51	5,19±0,4	0,295	5,49±0,41	5,55±0,31	0,541
HOMA-IR	1,87±1,75	2,42±2,03	0,325	1,81±1,21	2,08±1,39	0,396	1,35±1,39	2,16±1,33	0,037
T. Kolesterol(mg/dl)	217,42±51,95	197,83±38,66	0,145	190,24±40,47	187,53±31,97	0,761	216,58±35,02	230,69±46,24	0,220
Trigliserid (mg/dl)	210,75±117,19	158,5±73,03	0,07	104,32±54,87	118,91±55,97	0,282	118,27±48,03	171,81±84,31	0,007
HDL-K (mg/dl)	40,38±6,89	39,08±7,43	0,535	53,32±12,64	49,12±11,21	0,151	55,73±9,26	50,31±10,26	0,055
LDL-K (mg/dl)	134,58±49,32	126,67±40,09	0,545	115,68±33,63	114,56±26,8	0,880	137,38±28,92	145,65±39,36	0,392
T. Osteokal (ng/ml)	12,9±7,1	15,13±8,27	0,321	11,44±4,71	11,27±4,27	0,878	10,72±5,38	13,77±5,65	0,054
An Osteokal	3,84±1,14	3,91±1,08	0,826	3,69±1,06	4,05±1,42	0,237	3,93±1,31	3,87±1,24	0,881



Şekil 6. Grupların NGT ve prediyabeti olan alt gruplarının total osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 7. Grupların NGT ve prediyabeti olan alt gruplarının ankarboksile osteokalsin düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Kemik ve enerji metabolizması arasındaki ilişki son zamanlarda giderek artan bir şekilde araştırılmaktadır. Adipositlerden salgılanan bir hormon olan leptinin hipotalamus üzerinden sempatik sistem aktivasyonu ve CART aracılığıyla santral yolla ve osteoblastlar üzerinde yer alan leptin reseptörleri aracılığıyla direkt olarak kemik döngüsünün hem formasyon hem de rezorpsiyon aşamasında rol oynadığı gösterilmiştir (15,16,95,101). 2007 yılında Lee ve arkadaşları farelerde osteoblast kaynaklı bir hormonun enerji metabolizmasındaki rolünü araştırmışlardır. Osteoblastlarda bulunan fakat adiposit ve pankreasta bulunmayan Esp geni çıkarılmış Esp -/- farelerde β hücre proliferasyonu, hiperinsülinemi, düşük glukoz seviyeleri, artmış insülin duyarlılığı ve vücut yağ kitlesinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Esp -/- farelerin total osteokalsin düzeyleri vahşi tip farelerle aynı düzeyde olmasına rağmen ankarboksile osteokalsin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Ocn -/- farelerde ise Esp -/- farelerin tam tersi bir fenotip görülmüştür. Ocn -/- farelerde glukoz seviyesinin yüksek, insülin sekresyonunun düşük, insülin duyarlılığının azalmış olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda Ocn -/- farelerin adiposit sayısında, vücut yağ kitlesinde ve serum trigliserid düzeylerinde artış, adiponektin ekspresyonu ve serum düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Ocn -/- farelere rekombinant ankarboksile osteokalsin verilmesiyle glukoz toleransında düzelmeye, insülin duyarlılığında artış ve vücut yağ kitlesinde azalma olduğunu göstererek, kemiğin osteokalsin aracılığıyla glukoz ve yağ metabolizması üzerinde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (18).

Çalışmamıza alınan kişilerin toplamı (178 kişi) ve NGT olan kişiler (89 kişi) ele alındığında total osteokalsin VKİ, bel çevresi, total yağ kitlesi ve VYO ile, prediyabeti olanlarda (89 kişi) ise total yağ kitlesi ve VYO ile istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki hastalar gruplara ayrıldığında premenopozal kadınlarda devam ederken, erkek ve postmenopozal kadın gruplarında gösterilememiştir. Çalışmamızda ankarboksile osteokalsin düzeyi ile antropometrik ölçümler ve vücut yağ kitlesi arasında da anlamlı ilişki saptanamamıştır. Farelerde gösterilen osteokalsin ile yağ metabolizması arasındaki ilişki, insanlarda yapılan

çalışmalarda da gösterilmiş fakat cinsiyet ve yaş gruplarına göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda premenopozal ve postmenopozal kadınlarda total osteokalsin ile VKİ, yağ kitlesi ve VYO arasında ilişki gösterilemezken, bazı çalışmalarda ters ilişki gösterilememiştir (8,20,21,98,102,103). Cifuentes ve arkadaşları ise postmenopozal obez kadınlarda total osteokalsin ile VKİ arasında ters ilişki olduğunu fakat obez olmayan kadınlarda ilişki olmadığını belirtmişlerdir (104). İsveç’te yapılan ve 1010 yaşlı erkeğin alındığı bir çalışmada diyabetiklerde total osteokalsin ile VKİ arasında ilişki gösterilemezken, diyabetik olmayanlarda VKİ ile ters ilişki gösterilmiştir. Aynı çalışmada her iki grupta da total osteokalsin ile yağ kitlesi ve VYO arasında ters ilişki gösterilmiştir (19). 65 yaşın üzerinde erkeklerin incelendiği diğer çalışmalarda total osteokalsin ile VKİ ve yağ kitlesi ve VYO arasında ters ilişki gösterilmiştir (20,21). in’de yapılan ve 2344 erkeğin incelendiği çalışmada yaş ile uyarlandıktan sonra total osteokalsin ile VKİ ve bel çevresi arasında ters ilişki gösterilmiştir. Aynı çalışmada hastalar osteokalsin düzeylerine göre gruplara ayrılmış ve en düşük osteokalsin ortalaması olan grupta, en yüksek ortalaması olan gruba göre metabolik sendrom riski 3,75, santral obezite riski 3,6 kat yüksek bulunmuştur (105). Kore’de yapılan bir çalışmada aşırı kilolu veya obez erkeklerde total osteokalsin ile VKİ, bel çevresi, total yağ kitlesi arasında ilişki saptanmazken, visceral yağ alanı ile ters ilişki saptanmıştır (106). Erkek ve postmenopozal kadınlardan alındığı başka bir çalışmada ankarboksile osteokalsin ile VKİ arasında ilişki bulunamazken, erkeklerde gövdesel yağ oranı, postmenopozal kadınlarda VYO ve gövdesel yağ oranı arasında ters ilişki bulunmuştur (22). Kore’de yapılan ve erkeklerin alındığı başka bir çalışmada ise ankarboksile ve karboksile osteokalsin ortalama düzeylerine göre hastalar üç gruba ayrılmışlar. Ankarboksile osteokalsin düzeyi en yüksek grup ile en düşük grup arasında VKİ açısından fark gösterilemezken, karboksile osteokalsin en yüksek grupta VKİ en düşük gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (99).

Yapılan alışmalar osteokalsin ile yağ metabolizması arasında ilişki olduğunu düşündürmesine rağmen kesin bir ilişki varlığı için yeterli değildir. Çünkü yapılan çalışmaların çoğu bizim çalışmamız gibi kesitsel çalışmalardır ve neden sonuç ilişkisi vermek için yetersiz kalmaktadır. Ankarboksile osteokalsinin yağ metabolizmasına olumlu etkileri olduğu farelerde yapılan çalışmalarda

gösterilmesine rağmen, bu durum bizim çalışmamızda olduğu gibi, insan çalışmalarında net olarak gösterilememiştir. Ayrıca obezitenin özellikle abdominal yağ kitlesinde artışın düşük osteokalsin düzeylerine neden olabileceği ya da düşük osteokalsin düzeylerinin obeziteye yol açabileceği konusu tartışmalıdır. Nitekim bir çalışmada obezite nedeniyle Roux-en Y gastrik by-pass cerrahisi yapılan hastalarda operasyon sonrası 6. ve 18. aylarda VKİ'lerinde bazale göre % 30-40 azalma sağlanmasıyla birlikte kemik döngü belirteçleri olan osteokalsin, N-telopeptide ve kemik spesifik alkalen fosfotaz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuşken, leptin düzeylerinde bazale göre belirgin düşüş görülmüştür. N-telopeptide artışıyla leptin düzeylerinde düşmenin anlamlı olduğu bulunmuştur (107). Leptinin, farelerde özellikle osteoblastları santral sempatik sistem aktivasyonu ile uyararak ve aynı zamanda direkt reseptörlerine bağlanarak kemik rezorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir (16,101). İnsanlarda vücut yağ kitlesinde artış ile ilişkili olarak leptin düzeyi de artmaktadır ve obezite leptin etkisine karşı direncin olduğu bir durumdur (108). Leptinin, farelerde olduğu gibi, kemik rezorpsiyonunu artırdığı kabul edilecek olursa obezitede kemik mineral yoğunluğunda azalma beklenirdi. Fakat obezitenin özellikle postmenopozal kadınlarda osteoporozdan koruduğu bilinmektedir (109). Bu bilgilerden yola çıkarak obezitede var olan direnç nedeniyle leptinin osteoblastlar üzerinde etkili olamadığı ve kemik rezorpsiyonunu artıramadığı düşünülebilir. Bariatrik cerrahi yapılan hastalarda kilo kaybıyla leptin direncinin azaldığı ve kemik rezorpsiyonu artışı sonucunda da osteokalsin dahil kemik döngü belirteçlerinin arttığı düşünülebilir. Başka çalışmalar %10 kilo kaybı ile %1-2 oranında kemik kaybı olabileceğini göstermiştir (110,111). Çalışmamızda osteokalsin düzeyleriyle leptin arasındaki ilişkiyi incelemedik. Ankarboksile osteokalsin ve total osteokalsin ile yağ metabolizması, leptin, adiponektin ve kemik döngü belirteçlerini neden sonuç ilişkisi açısından incelemek üzere prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda erkek, premenopozal ve postmenopozal kadın gruplarda prediyabetik olanlar ile normal glukoz toleransı olanlar karşılaştırıldığında total ve ankarboksile osteokalsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Daha önce yapılan çalışmalarda, BAG olan hastaların total osteokalsin düzeyleri normal glukoz toleransı olanlardan farklı bulunmazken (8,112), diyabetik hastalarda

anlamli olarak daha d̨s̨k bulunmuştur (8,19,98,100). Çalışmamıza alınan b̨t̨n kişiler ve prediyabetik hastalar incelendiğinde total osteokalsin ile açlık ins̨lini ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif ilişki bulunurken, AKş, C-peptid ve HbA1c ile ilişki bulunamadı. NGT olan kişilerde ise total osteokalsin ile glukoz metabolizması l̨mleri arasında ilişki bulunamadı. B̨t̨n kişiler, prediyabetik ve NGT olanlarda ankarboksile osteokalsin ile glukoz metabolizması l̨mleri arasında ilişki gösterilemedi. Gruplar ayrı ayrı ele alındığı zaman postmenopozal kadınlarda total osteokalsin ile AKş arasında pozitif ilişki gösterilirken diğer l̨mlerle ilişki gösterilemedi. Grupların hiçbirinde ankarboksile osteokalsin ile AKş, açlık ins̨lin, C-peptid, HbA1c ve HOMA-IR arasında ilişki gösterilemedi.

Çalışmamızda hiçbir grupta total ve ankarboksile osteokalsin ile lipid parametreleri açısından ilişki saptanmadı. Im ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlarda total osteokalsin ile AKş, açlık ins̨lini, HbA1c ve HOMA-IR arasında ters ilişki bulurken lipid l̨mleriye ilişki bulunmamıştır (8). İsvet'te yapılan ve yaşlı erkeklerin alındığı başka bir çalışmada diyabetik olmayanlarda total osteokalsin ile AKş ve açlık ins̨lini arasında ters ilişki gösterilmiş fakat diyabetiklerde bu ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada diyabetiklerde osteokalsin ile trigliserid d̨zeyi arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur (19). Tip 2 diyabeti olan yaşlı erkek ve kadınları inceleyen başka bir çalışmada total osteokalsin ile AKş ve HbA1c ile ters ilişki saptanırken, C-peptid d̨zeyi ile ilişki saptanamamıştır (21). in'de yapılan erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınlardan alındığı bir çalışmada b̨t̨n grupta total osteokalsinin AKş ve HbA1c ile ters ilişkili, açlık ins̨lin ve trigliserid ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerde total osteokalsin ile AKş arasında ters, ins̨lin ile pozitif ilişki gösterilmiştir. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda AKş ve ins̨lin ile ilişki gr̨lmezken, HbA1c ile ters ilişki gr̨lm̨řt̨r (98). Yine in'de 2344 erkekte yapılan bir çalışmada total osteokalsin ile AKş arasında ters ilişki bulunmuştur (105). Farelerde ankarboksile osteokalsinin glukoz metabolizması ˘zerine olumlu etkileri olduğu gösterilmişti. İnsanlarda da ankarboksile osteokalsin ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapıldı. Japonya'da yapılan bir çalışmada multipl regresyon analizleri sonucunda erkeklerde ankarboksile

osteokalsin AKŞ ve HbA1c ile ters ilişkili, C-peptid ile ilişkisiz bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda ise ankarboksile osteokalsin ile glukoz parametreleri arasında ilişki bulunamamıştır (22). Başka bir çalışmada diyabetik olmayan yaşlı erkek ve kadınlar incelenmiş ankarboksile osteokalsin ile insülin direnci arasında ilişki gösterilemezken, total osteokalsin ve karboksile osteokalsin ile insülin direnci arasında ters ilişki gösterilmiştir. Aynı çalışmada ankarboksile osteokalsin ile AKŞ ve insülin arasında ilişki bulunamamıştır (23). Kore’de yapılan ve sadece erkeklerin alındığı başka bir çalışmada ankarboksile osteokalsin ile insülin direnci için HOMA-IR ve β hücre fonksiyonu için HOMA-B % karşılaştırılmış. Ankarboksile ve karboksile osteokalsin en yüksek grupta en düşük gruba göre AKŞ düzeylerini düşük bulmuşlar. Ankarbokile en yüksek grupta HOMA-B % en yüksek bulunurken, karboksile osteokalsin en yüksek grupta HOMA-IR en düşük bulunmuştur (99). 65 yaş üstü Japon erkeklerin alındığı başka bir çalışmada ankarboksile osteokalsin ile AKŞ, insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri arasında ters ilişki gösterilmiştir (100). Başka bir çalışmada obez ve aşırı kilolu erkeklerde total osteokalsin ile AKŞ, insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (106). Japonya’da yapılan bir çalışmada ise yeni tanı diyabetiklerde total osteokalsin düzeyi normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada osteokalsin ile AKŞ arasında ilişki gösterilememiştir (112).

Osteoblastlardan sentezlenen osteokalsinin γ karboksilasyonunda vitamin K rol oynamaktadır. Yani ankarboksile osteokalsin düzeyi vücudun vitamin K düzeyi ile yakından ilişkilidir. Vitamin K eksikliğinde osteokalsinin γ -karboksilasyonunda azalma sonucunda serum ankarboksile osteokalsin düzeyinleri artmakta, vitamin K artışında ise ankarboksile osteokalsin düzeyleri azalmaktadır (113). 26-81 yaşlarında 2719 erişkinin yer aldığı bir çalışmada diyetle vitamin K alımı yüksek kişilerin insülin duyarlılığında artış olduğu ve OGTT sonrası 2.saat glukoz düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (114). Çift plasebo kontrollü bir çalışmada vitamin K1 tedavisiyle postmenopozal kadınların ankarboksile osteokalsin düzeylerinde % 200 azalma görülmesine rağmen AKŞ ve insülin düzeylerinde değişiklik görülmemiştir (115). Vitamin K antagonisti olan warfarin tedavisiyle ankarboksile osteokalsin düzeyinde artış ve bunun sonucunda insülin duyarlılığında artış ve diyabet riskinde azalma beklenirdi. Fakat yapılan bir çalışmada warfarin tedavisi sülfonilüre kullanan

hastalarda bile hipoglisemiye yol açmamıştır (116). Lee ve arkadaşları farelerde osteokalsin ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkinin ankarboksile osteokalsin üzerinden olduğunu göstermişleridir (18). Fakat yukarıda bahsedildiği üzere insanlarda yapılan çalışmalarda total osteokalsin ile glukoz metabolizması arasında ilişki gösteren çalışmalar vardır. Ankarboksile osteokalsin ile yapılan çalışmalarda tutarlı sonuçlar çıkmamıştır. Vitamin K ile yapılan çalışmalarda ankarboksile osteokalsinin glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir. Biz çalışmamızda bütün gruplar alındığında total osteokalsin ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki gösterdik. Fakat gruplar ayrı ayrı ele alındığı zaman total ve ankarboksile osteokalsin ile glukoz metabolizması ölçümleri arasında ilişki gösteremedik. Farelerde osteokalsin artışının insülin sekresyonunu artırdığı gösterilmesine rağmen çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak osteokalsin formlarıyla endojen insülin sekresyonunun göstergesi olarak kabul edebileceğimiz C-peptid düzeyleri arasında ilişki gösteremedik (21,22,99).

Fare çalışmalarında ve insanlarda yapılan bazı çalışmaları sonucu gösterilen osteokalsin ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkinin var olduğu kabul edersek, bu ilişkiyi neden sonuç çerçevesi içerisinde değerlendirmemiz gerekmektedir. Çünkü yapılan insan çalışmalarında hipergliseminin kemik döngüsünü azaltarak serum osteokalsin düzeylerini düşürdüğünü bildirilmiştir (117,118). Okazaki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda tedavi öncesi düşük olan osteokalsin düzeylerinin glisemik regülasyon sağlandıktan sonra arttığı gösterilmiştir (119). Ayrıca osteoblastların çok sayıda insülin reseptörüne sahip olduğu gösterilmiştir. İnsülinin osteoblastlar üzerinde yer alan reseptörlerine bağlanarak osteoprotegerin ekspresyonunu azalttığı ve katepsin K ekspresyonunu artırdığı ve buna bağlı olarak kemik rezorpsiyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu rezorpsiyon ortamında osteokalsinin dekarboksilasyonunun artması, ankarboksile osteokalsin seviyesinde artışa yol açmakta ve ankarboksile osteokalsin pozitif feedback ilişkisiyle insülin sekresyonunu artırmaktadır Ferron ve arkadaşları sadece osteoblastlar üzerindeki insülin reseptörleri çıkarılmış mutant farelerde osteoblast olgunlaşması ve kemik formasyonunun azaldığını göstermişlerdir. Bu fareler yaşlandıkları zaman normal farelere göre insülin sekresyonunda azalma, insülin direncinde artma, kan glukoz seviyelerinde yükselme ve vücut yağ kitlesinde artış

görülmüştür. Ayrıca bu farelerin total ve ankarboksile osteokalsin düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (120). Bu çalışma farklı bir laboratuvar tarafından desteklenmiştir. Osteoblastlarda insülin reseptör ekspresyonunun bozulması total ve ankarboksile osteokalsin seviyelerine azaltarak insülin sekresyonunda azalmaya ve glukoz tolerans bozukluğuna neden olmuştur (121). Mutlak insülin eksikliği olan tip 1 diyabetik hastalarda kemik formasyonunun azalmasına bağlı olarak erken başlangıçlı osteopeni ve osteoporoz gelişebilmekte ve kemik kırık riski artmaktadır. Bu bilgi insülinin kemik formasyonunda önemli olduğunu göstermektedir (122). Bu kanıtlar ışığında osteoblastlarda insülin etkisinin engellenmesi kemik formasyonu ve kemik rezorpsiyonunda azalmaya yol açarak karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Bunun sonucunda insülin ve adiponektin düzeyleri azalmakta glukoz ve yağ metabolizmasında olumsuz etkileri görülmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve abdominal obeziteye eşlik eden insülin direnci varlığında insüline karşı osteoblastlarda da direnç geliştiğini ve bunun sonucunda bu hastalarda osteokalsin düzeylerinin azaldığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, hastalarımızın diğer çalışmalara göre daha genç olması ve glukoz metabolizmasındaki bozukluğun çok ağır olmaması (normal glukoz toleransı ve prediyabetik hastalar) osteokalsin ile glukoz metabolizması arasında bir ilişki bulamamamızın bir nedeni olabilir. Ayrıca bu konu üzerinde yapılan çalışmalar çoğunlukla Uzak Doğu Asya'da yapılmıştır. Bu yüzden glukoz metabolizması ve yağ metabolizması arasında etnik köken veya ırklara bağlı farklılıklar olabilir. Ayrıca osteokalsin düzeyleri yaş, cinsiyet, beslenme durumu (vitamin K ve vitamin D alımı), sigara, fiziksel aktivite, menstrüel periyot, ve mevsimden etkilenebilmektedir (75). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda insülin direnci HOMA-IR hesaplanarak belirlenmiştir. Hiperinsülinemik öglisemik klamp yöntemi kullanılarak insülin direnci hesaplanması daha doğru sonuçlar verebilir. Ankarboksile osteokalsin ölçümü için standart metod, teknik olarak zor ve zaman alıcı olan, hidrokseptit bağlanma yöntemi kabul edilmektedir (81). Oysa, çalışmamızda ELİSA yöntemi kullanılmıştır ve bu, yüksek ankarboksile osteokalsin düzeylerinin nedeni olabilir.

Çalışmamızda total ve ankarboksile osteokalsin düzeylerinin birlikte ve hastaların erkek, premenopozal ve postmenopozal kadın gruplarına ayrılarak değerlendirilmesi, çalışmaya alınan hastaların yeni OGTT yapılan kişilerden oluşması, dolayısıyla insülin sekresyon veya direncini etkileyen ilaçları henüz kullanmıyor olmaları, kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklarının olmaması çalışmamızın güçlü yanları olarak kabul edilebilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, NGT olan kişilerde total osteokalsin düzeyi ile VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi ve VYO arasında ters ilişki gösterirken, prediyabeti olan kişilerde ise yağ kitlesi ve VYO arasında ters ilişki, açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmaya alınan hastalar, gruplara ayrıldığında total osteokalsin ile VKİ, bel çevresi, yağ kitlesi ve VYO arasındaki ilişki premenapozal kadınlarda devam etmesine rağmen, postmenopozal kadınlar ve erkeklerde gösterilememiştir. Çalışmamızda ankarboksile osteokalsin düzeyi ile yağ ve glukoz metabolizması arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamız ve yapılan diğer çalışmalardan çıkan sonuçlara göre osteokalsin ve enerji metabolizması arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.

Bu konuda özellikle total ve ankarboksile osteokalsin ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkinin diğer kemik döngü belirteçlerinden bağımsız olduğunu gösterecek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan anabolik veya antirezorptif ilaçların ve vitamin K antagonisti olan warfarin tedavisinin total ve ankarboksile osteokalsin düzeylerinde yaptığı değişiklik ve glukoz ve yağ metabolizması üzerindeki etkileri uzun dönemli çalışmalarla incelenmelidir. Ayrıca pankreas ve adipositlerde osteokalsin reseptörlerinin bulunması ve insülin ve adiponektin sekresyonuna yol açan mekanizmaların ortaya konulması önümüzdeki yıllarda araştırma konusu olacaktır.

Osteokalsinin glukoz metabolizması üzerine etkisinin ve mekanizmasının net olarak tanımlanması tip 2 diyabetes mellitus ve obezite tedavisinde yeni seçeneklerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

7. ÖZET

Amaç : Farelerde yapılan çalışmalarda osteoblast kaynaklı bir protein olan osteokalsinin ankarboksile formunun glukoz metabolizması ve yağ kitlesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda ankarboksile osteokalsin ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi destekleyen veriler sınırlıdır. Bu çalışmada total ve ankarboksile osteokalsin ile glukoz ve yağ metabolizması arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem : Kesitsel olarak yapılan bu çalışmaya 48 erkek (24 prediyabetik, 24 normal glukoz toleransı (NGT) olan), 70 premenopozal kadın (35 prediyabetik, 35 NGT olan), 60 postmenopozal kadın (30 prediyabetik, 30 NG) olan) alındı. Total ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) , bel çevresi, yağ kitlesi, vücut yağ oranı, açlık glukozu, insülin, C-peptid, HbA1c düzeyleri ve HOMA-IR arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular : Erkek, premenopozal ve postmenopozal kadınların total ve ankarbosile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde prediyabetik ve NGT olanlar arasında total ve ankarboksile osteokalsin seviyeleri arasında fark bulunmadı. Bütün grupların toplamında ve premenopozal kadınlarda total osteokalsin ile VKİ, bel çevresi, vücut yağ kitlesi, vücut yağ oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki gösterildi. Ayrıca bütün grup ele alındığında total osteokalsin ile açlık insülin ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki gösterildi. Çalışmada gruplar toplam olarak veya ayrı ayrı ele alındığında ankarboksile osteokalsin ile glukoz ve yağ metabolizması ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç : Total osteokalsin ile yağ metabolizması ölçümleri arasında ters ilişki, insülin ve HOMA-IR düzeyleri arasında pozitif ilişki görülmesi, osteokalsin ile enerji homeostazı arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ankarboksile osteokalsin ile enerji metabolizması arasındaki ilişkiyi göstermek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler : osteokalsin, glukoz metabolizması, obezite, prediyabet

8. ABSTRACT

Objective : Uncarboxylated form of osteoblast derived protein osteocalcin has been shown to have favorable effects in glucose metabolism and fat mass in mice studies. There are limited data supporting the relationship between uncarboxylated osteocalcin and glucose metabolism in humans. The aim of this study was to investigate the relationship between total and undercarboxylated osteocalcin and glucose and fat metabolism.

Material and Method : In this cross-sectional study we enrolled 48 men (24 with prediabetes, 24 with normal glucose tolerance (NGT)), 70 premenopausal women (35 with prediabetes, 35 with NGT), 60 postmenopausal women (30 with prediabetes, 30 with NGT). We examined the association between total and carboxylated osteocalcin levels with body-mass index (BMI), waist circumference, total body fat mass, percent body fat, fasting glucose, insulin, C-peptide, HbA1c levels and HOMA-IR.

Results : There was no significant difference between levels of total and uncarboxylated osteocalcin in men, premenopausal and postmenopausal women. When the groups are evaluated separately for serum total and osteocalcin levels, no significant difference was found between prediabetic and normal glucose tolerance subjects. In total of all groups and premenopausal women there was a significant negative correlation between total osteocalcin and BMI, waist circumference, total body fat mass, percent body fat. Also in all groups positive correlation was found between total osteocalcin and fasting insulin and HOMA-IR. In this study we did not find any significant association between uncarboxylated osteocalcin and glucose and fat metabolism measurements in whole group or in men, premenopausal and postmenopausal women separately.

Conclusion : Total osteocalcin is inversely related to fat metabolism measurement and positively associated with insulin and HOMA-IR, suggesting that osteocalcin may be involved in energy homeostasis. There is a need for prospective studies to show the association between uncarboxylated osteocalcin and energy homeostasis.

Keywords : osteocalcin, glucose metabolism, obesity, prediabetes

9. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; **33 Suppl 1** : 62-9
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26** : 3160-7
3. Centers for Disease Control. Number of people with diabetes increases to 24 million. [http : // www. cdc. gov / media / pressnel / 2008 / r080624.htm](http://www.cdc.gov/media/pressrel/2008/r080624.htm). posted June 24, 2008. Accessed July 21, 2008.
4. Wild S, Raglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; **27** : 1047-53
5. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas : Prevalance. [http :// www.eatlas.idf.org / Prevalance /](http://www.eatlas.idf.org/Prevalance/) Accessed August 1, 2008.
6. Satman I, Yılmaz T, Segul A, Salman S, Salman F, Uygur F, Bastar I, Tütüncü Y, Sargın M, Dinccağ N, Karsidağ K, Kalaça S, Ozcan S, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey : results of the Turkisk diabetes epidemiology study. *Diabetes Care* 2002; **25 (9)** : 1551-6
7. Satman İ ve TÜRDEP Çalışma Grubu. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite, ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TÜRDEP-II) 2010.
8. Jee Aee Im, Byung-Pal Yu, Justin Y.Jean, Sang-Hwan Kim. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clinica Chimica Acta* 2008; **396** : 66-69
9. Lim S, Joung H, Shin CS, Lee HK, Kim KS, Shin EK, Kim HY, Lim MK, Cho SI. Body composition changes with age have gender specific impacts on bone mineral density. *Bone* 2004; **35** : 792-798
10. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women. *J Bone Miner Res* 1993; **8** : 567-573

11. Slemenda CW, Hui SL, Williams CJ, Christian JC, Meaney FJ, Johnston Jr CC. Bone mass and anthropometric measurements in adult females. *Bone Miner* 1990; **11** : 101-109
12. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22** : 1196-1200
13. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone ? *Diabetes Care* 1996; **19** : 1388-92
14. Gregoria F, Cristallini S, Santeusania F, et al. Osteopenia associated with non-insulin dependent diabetes mellitus : what are the causes ? *Diabetes Res Clin Pract* 1994; **23** : 43-54
15. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Reuger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay : a central control of bone mass. *Cell* 2000; **100** : 197-207
16. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases : leptin regulation of bone mass. *Cell Metab* 2006; **4** : 341-348
17. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinera G, Story B, Dunston C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundersen C, et al. Increased bone formation in osteocalcin deficient mice. *Nature* 1996; **382** : 448-452
18. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, Mc Kee 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** : 456-469
19. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 2008; **24** (5) : 785-791
20. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Strak P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94** (3) : 827-832
21. Kanazawa I, Yamoguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94** (1) : 45-49
22. Kanazawa I, Yamoguchi T, Yamouchi M, Yamamoto M, Kunioko S, Yaro S, et

- al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversly associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2011; **22** : 187-94
23. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, Jacques PF, Booth SL. γ - carboxylation of osteocalcin and insülin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; **90** : 1230-5
24. Lakso M. Epidemiolgy and diagnosis of type 2 diabetes. In : Goldstein BJ, Müller Wieland D, ed. *Textbook of type 2 diabetes*. New York : Martin Dunitz Taylor Francis Group, 2003 : 1-12
25. Field LL. Genetic linkage and association studies of type 1 diabetes, challanges and rewards. *Diabetologia* 2002; **45** : 21-35
26. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. In : Kahn CR, Weis GL, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RS, ed. *Joslin's Diabetes Mellitus* [14 th ed. Section III, Ch 23]. Baltimore : Lippincott Williams and Wilkins, 2005 : 399-424
27. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1981; **20** : 87-93
28. Gloyn AL, Mc Carthy MI. The genetics of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; **15** : 293-308
29. Beck-Nielsen H, Vaag A, Poulsen P, Goster M. Metabolic and genetin influence on glucose metabolism in type 2 diabetic subjects-experience from relatives and twin studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; **17** : 445-67
30. Yki-Jaervinen H. Insülin resistance in type 2 diabetes. In : Pickup JC, Williams G, ed. *Textbook of Diabetes*. Oxford : Blackwell Science, 2003 : 21.1-21.16
31. White MF. Insülin reseptor signaling and regulation. In : Pickup JC, Williams G, ed. *Textbook of Diabetes*. Oxford : Blackwell Science, 2003 : 14.1-14.17
32. Kabalak T, Çetinkalp Ş. Tip 2 Diabetes Mellitus. In : İmamoğlu Ş, ed. *Diabetes Mellitus 2009* [3.baskı]. İstanbul : Deomed, 2009 : 54-72
33. Mantzoros C. Insülin resistance : Definition and clinical spectrum. Section editor: Nathan DM. *Uptodate* 2011 May.
34. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, et al. Pronounced insülin resistance and inadequate beta cell secretion charecterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; **20** : 1717-23

35. Catalano PM, Hulson L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180** : 903-16
36. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003; **68** : 1767-75
37. Gerstein HC, Haynes RB. *What is Gestational Diabetes ? Evidence Based Diabetes Care*. Vancouver : BC Deckers Inc 2001; 164
38. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32 (7)** : 1327-1334
39. Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus : Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; **20** : 1183-1197
40. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : *report of a WHO/IDF consultation*. Geneva, Switzerland : WHO Press 2006; p. 1-50
41. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose : a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; **49** : 822
42. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barkler LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatora G, Williams DE, Albright AL. A1c level and future risk of diabetes : a systematic review. *Diabetes Care* 2010; **33** : 1665-1673
43. Droumouguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, Eschwege E, The DESIR Study Group.: Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women : data from en Epidemiologic Study on the Insülin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006; **29** : 1619-1625
44. American Diabetes Association. Standarts of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; **34 (1)** : 11
45. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan T, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omari Y, Schmidt MI. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; **33** : 676-682

46. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; **329** : 977-986

47. UKPDS. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; **352** : 854-865

48. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; **17 (2)** : 1-53

49. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes : recommendations for Standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006; **23 (6)** : 579-593

50. Knowler WC, Barnett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346 (6)** : 393-403

51. Gerstein HC, Santoguido P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Yazdi H, Booker L. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia : a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **78** : 305-312

52. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007; **24 (2)** : 137-44

53. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is non diabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease ? A meta analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; **164** : 2147-55

54. Pan X, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu Zx, Lin J, Wiao JZ, Coo HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zhang H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with

impaired glucose tolerance; the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; **20** : 537-544

55. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen Kiukaanniemi S, Laakso M, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344 (18)** : 1343-50

56. Chaisson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Korasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group : Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; **359** : 2072-2077

57. Targerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study : a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27** : 155-161

58. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone medication) Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dincağ N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; **368 (9541)** : 1096-1105

59. Nathan DM, Davidson MB, De Fronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Protley R, Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; **30** : 753-759

60. Marc H. Hellerstein, Elizabeth J. Parks. Obesity and overweight In : Francis S. Greenspan, David G. Gardner ed. *Basic and Clinical Endocrinology* [7 th ed]. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 2004 : 794-813

61. Vasan RS, Pencina MS, Cobain M, et al. Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2005; **143 (7)** : 473-480

62. World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Convention, Geneva 1999. WHO technical report series 894, Geneva 2000.

63. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; **363 (9403)** : 157-163
64. National Institute of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). The practical guideline : identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda : National Institutes of Health 2000, NIH Publication 004084
65. Samuel Klein, Johannes A. Romijn. Obesity. In : Kranenberg Henry M, Shlomo Melmed, Kenneth S Polonsky, P. Reed Larsen ed. *Williams Text Book of Endocrinology* [11 th ed.]. Philadelphia : Saunders Publications 2008 : 1563-1587
66. Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37 (**12**) : 1595-607
67. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365 (9468)** : 1415-28
68. Grundy SM, Brewer Hb Jr, Cleeman JI, et al. 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(3)** : 433-8
69. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; **287 (3)** : 356-9
70. Bayram F, Gundoğan 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
71. Robert W. Mahley, Karl H. Weisgraber, and Thomas P. Bersat. Disorders of lipid metabolism. In : Kranenberg Henry M, Shlomo Melmed, Kenneth S Polonsky, P. Reed Larsen ed. *Williams Text Book of Endocrinology* [11 th ed.]. Philadelphia : Saunders Publications 2008 : 1589-1653
72. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment panel III) *JAMA* 2001; **285** : 2486
73. Alberti KG, Zimmet P, Show J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.

The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; **366 (9491)** : 359-62

74. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Kılavuzu*. Ankara : İşkur Matbaacılık; 2008 : 7-14

75. Hauschka PV, et al. Osteocalcin and matrix Gla protein : vitamin K dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989; **69** : 990-1047

76. Cairns JR, Price PA. Direct demonstration that the vitamin K dependent bone Gla protein is in completely gamma-carboxylated in humans. *J Bone Miner Res* 1994; **9 (12)** : 1989-97

77. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Ozaki R, Taroka K, Okara T. Low plasma phylloquinone concentration is associated with high incidence of vertebral fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2008; **26 (1)** : 79-85

78. Gundenberg CM. Vitamin K and bone. *J Bone Miner Res* 2009; **24 (6)** : 980-2

79. Gage BF, Birman-Deych E, Ratford MJ, Nilozeno DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin : results from National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006; **166 (2)** : 241-6

80. Jamal S, Browner WS, Bawer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; **128 (10)** : 829-832

81. Gundenberg CM, Nieman SD, Abrams S, Rosen H. Vitamin K status and bone health : an analysis of methods for determination of uncarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83** : 328-3266

82. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000; **37** : 423-446

83. Szulc P, Delman PD. Biochemical markers of bone turnover : potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2008; **19** : 1683-1704

84. O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ, Cashman KD. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in danish girls. *Br J Nutr* 2007; **97 (4)** : 661-6

85. Bell NH, Godsen RN, Henry DP, Shary J, Epstein S. The effects of muscle

- building exercise on vitamin D and mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 1988; **3** (4) : 369-373
86. Cole DE, Gundenberg CM, Stirk LJ, Atkinson SA, Hanley DA, Ayer LM, Baldwin LS. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation : implications for maternal mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65** (2) : 290-294
87. Delmas PD, Wilson DM, Mann KG, Riggs BL. Effect of renal function plasma levels of bone Gla protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57** (5) : 1028-1030
88. Rico H, Hernandez ER. Serum levels of osteocalcin in hypercalcemia of primary hyperparathyroidism and tumor related hypercalcemia. *Rev Clin Esp* 1986; **178** (7) : 358-361
89. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodelling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87** (3) : 985-92
90. Anostasilakis AD, Eftsthiadou Z, Plevraki E, Koukoulis GN, Slavokis A, Kito M, Avramidis A. Effect of exogenous intermittent recombinant human PTH 1-34 administration and chronic endogenous parathyroid hormone excess on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 2008; **40** (10) : 702-707
91. Teitelbaum SL et al. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003; **4** : 638-649
92. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold M, Freiman JM. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372** (6505) : 425-32,
93. Ahimo RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; **62** : 413-437
94. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; **111** (3) : 305-317
95. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Strabuck M, Yang X, Liu X, Kondo H, Richarda WG, Bannon TW, Noda M, Clement K, Vaisse C, Karsenty G. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; **434** (7032) : 514-20

96. Kim YS, Paik IY, Rhie YJ, Suh SH. Integrative physiology : defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci* 2010; **25 (7)** : 985-991
97. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild type mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; **105** : 5266-70
98. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tnag J, Gao Y, Hou X, Lu H, Bao Y, Jia W. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol* 2009; **161 (5)** :723-729
99. Hwang YC, Jeong IK, Anh KS, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta cell function in middle aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; **25** : 768-772
100. Iki M, Tamaki J, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tamioko K, Okemato N, Kurumatoni N. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population : Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in men (FORMEN) Study. *Osteoporosis Int* 2012; **23 (2)** : 761-70
101. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002; **17** : 200-209
102. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, et al. On behalf of the BUNTURNO Study Group. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2008; **82** : 341-7
103. Trento LK, Pietropolli A, Ticconi C, et al. Role of type I collagen C-telopeptide, bone specific alkaline phosphatase and osteocalcin in the assessment of bone status in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol* 2009; **35 (1)** : 152-9
104. Cifuentes M, Johnson MA, Lewis RD, et al. Bone turnover and bodyweight relationships differ in normal weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2003; **14 (2)** : 116-22
105. Tan A, Gao Y, Yang X, Zhang H, Qin X, Mo L, Peng T, Xia N, Mo Z. Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome : results from a Chinese male population survey. *Metabolism* 2011; **60 (8)** : 1186-92
106. Kim SH, Lee JW, Im JA, Hwang HJ. Serum osteocalcin is related to abdominal obesity in Korean obese and overweight men. *Clinica Chimica Acta* 2010;

411 (23,24) : 2054-7

107. Brono C, Fulford AD, Potts JR, McClintock R, Jones RM, Cacucci BM, Gupta CE, Peacock M, Considine RV. Serum markers of bone turnover are increased at 6 and 18 months after Roux-en Y bariatric surgery : correlation with reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95 (1)** : 159-166
108. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, et al. The metabolic significance of leptin in humans : gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82 (4)** : 1293-1300
109. Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; **20 (11)** : 1027-32
110. Ricci TA, Chowdhury HA, Heymsfield SB, Stahl T, Pierson RN Jr, Shapses SA. Calcium supplementation suppresses bone turnover during weight reduction in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1998; **13** : 1045-1050
111. Compston JE, Laskey MA, Croucher PI, Coxon A, Kreitzman S. Effect of diet induced weight loss on total body bone mass. *Clin Sci (Lond)* 1992; **82 (4)** : 429-32
112. Aoki A, Muneyuki T, Yoshida M, Munakata H, Ishikawa S, Sugawara H, Kawakami M, Kakei M. Circulating osteocalcin is increased in early-stage diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; **92 (2)** : 181-6
113. Booth SL, Lichtenstein AH, O'Brien-Morse M, et al. Effects of a hydrogenated form of vitamin K on bone formation and resorption. *Am J Clin Nutr* 2001; **74 (6)** : 783-90
114. Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr* 2008; **88 (1)** : 210-215
115. Kumar R, Binkley N, Vella A. Effect of phylloquinone supplementation on glucose homeostasis in humans. *Am J Clin Nutr* 2010; **92 (6)** : 1528-1532
116. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycemic agents. An update. *Drug Saf* 2005; **28** : 601-631
117. Akin O, Gol K, Akturk M, Erkaya S. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. *Gynecol Endocrinol* 2003; **17 (1)** : 19-29

118. 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. *Osteoporosis Int* 2005; **16 (12)** : 1506-1512
119. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, Hata K, Fukumoto S, Matsumoto T. Metabolic improvements of poorly controlled non-insulin dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82 (9)** : 2915-2920
120. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodelling and energy metabolism. *Cell* 2010; **142 (2)** : 296-308
121. Fulzele K, Riddle RC, Di Girolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 2010; **142 (2)** : 309-310
122. Kemink SA, Hermus AR, Swinkles LM, et al. Osteopenia in insulin dependent diabetes mellitus . prevalence and aspects of pathophysiology. *Journal of Endocrinol Invest* 2000; **23 (5)** : 295-303