

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**OSTEOPOROZLU HASTALARDA SERUM PREPTİN
DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE
KEMİK FORMASYON BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

CEYDA KAYABAŞI

BOLU, MART - 2021

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**OSTEOPOROZLU HASTALARDA SERUM PREPTİN
DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE
KEMİK FORMASYON BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

CEYDA KAYABAŞI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Esra Nur Ademoğlu Dilekçi

BOLU, MART - 2021

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ceyda KAYABAŞI tarafından hazırlanan **"OSTEOPOROZLU HASTALARDA SERUM PREPTİN DÜZEYLERİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE KEMİK FORMASYON BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ"** adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir.
4/03/2021

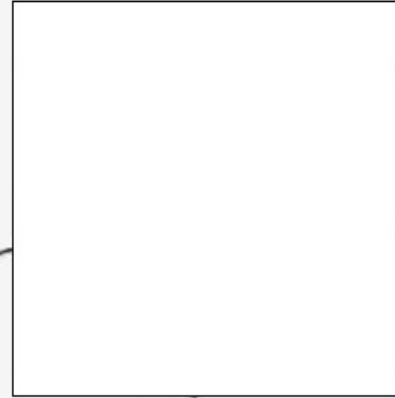
Jüri Üyeleri

Danışman
Doç Dr. Esra Nur ADEMOĞLU DİLEKÇİ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ
Düzce Üniversitesi

İmza



ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

CEYDA KAYABAŞI

ÖZET

**OSTEOPOROZLU HASTALARDA SERUM PREPTİN DÜZEYLERİNİN
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE KEMİK FORMASYON
BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
CEYDA KAYABAŞI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ESRA NUR ADEMOĞLU DİLEKÇİ)**

BOLU, MART - 2021

XIV+ 77

Toplumdaki yaşlı nüfusun artması ile osteoporoz gün geçtikçe daha önemli bir global sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğu ölçümü kullanılmaktadır. Son yıllarda osteoporoz tanı ve takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteç arayışı birçok çalışmaya konu olmuştur. Preptin pankreas beta hücrelerinden insülin ve amilin ile birlikte sekrete edilen 34 aminoasitlik bir peptittir. Glukoz bağımlı insülin sekresyonunun fizyolojik amplifikatörüdür. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda osteoblastik etkileri ortaya koyulmuştur. Çalışmamızda postmenapozal osteoporoz hastalarındaki serum preptin düzeylerinin kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyon belirteçleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza 45-80 yaş aralığında 45 postmenapozal osteoporoz hastası ve 35 postmenapozal sağlıklı kadın dahil edildi. Tip 2 DM, sekonder osteoporoz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, böbrek ve karaciğer hastalığı ve malignite tanıları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Serum preptin düzeyi osteoporoz hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0.001$). Preptin düzeyi ile B-ALP (kemik spesifik alkalen fosfataz) ve P1NP (prokollajen tip 1 N terminal propeptid) düzeyleri arasında pozitif korelasyon görüldü. L1-L4, femur boyun ve total kalça KMY ölçümleri ile serum preptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon görüldü. Serum preptin düzeylerindeki artışın osteoporoz tanısı olasılığını azalttığı tespit edildi (OR:0.994, % 95 G.A.:0.990- 0.999, $p=0.013$). Preptin cut off değeri 356.925 ng/L idi (duyarlılık = % 71.1, özgüllük = % 85.7). Vücut kitle indeksi ve B-ALP düzeyinin serum preptin düzeylerini anlamlı derecede artış yönünde etkilediği saptandı. Sonuç olarak serum preptin düzeylerinin osteoporoz tanısında yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER: preptin, postmenapozal osteoporoz, kemik formasyonu, B-ALP, P1NP

ABSTRACT

RELATIONSHIP OF SERUM PREPTIN LEVELS WITH BONE FORMATION MARKERS AND BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

THESIS IN MEDICINE

CEYDA KAYABAŞI

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. ESRA NUR ADEMOĞLU DİLEKÇİ)

BOLU, MARCH 2021

XIV+ 77

Osteoporosis is a more important global health problem because of increasing in the elderly population. Bone mineral density measurement is used in the diagnosis of osteoporosis. In recent years, research for biochemical markers that can be used in the diagnosis and follow-up of osteoporosis has been the subject of many studies. Preptin is a 34 amino acid peptide secreted from pancreatic beta cells together with insulin and amylin. It is the physiological amplifier of glucose-dependent insulin secretion. Osteoblastic effects have been demonstrated in in vivo and in vitro studies. We aimed to investigate the relationship between serum preptin levels and bone mineral density and bone formation markers in patients with postmenopausal osteoporosis. 45 postmenopausal osteoporosis patients and 35 postmenopausal healthy women between the ages of 45-80 were included in our study. Patients with type 2 DM, secondary osteoporosis, coronary artery disease, cerebrovascular disease, kidney and liver disease, and malignancy were excluded from the study. Serum preptin level was found to be significantly lower in the osteoporosis patient group ($p < 0.001$). There was a positive correlation between preptin level and B-ALP (bone specific alkaline phosphatase) and P1NP (procollagen type 1 N terminal propeptide) levels. There was a positive correlation between L1-L4, femoral neck and total hip BMD measurements and serum preptin levels. It was found that the increase in serum preptin levels decreased the probability of osteoporosis diagnosis (OR: 0.994, 95 % G.A.:0.990-0.999, $p = 0.013$). The cut-off value was 356.925 ng/L (sensitivity = 71.1 %, specificity = 85.7 %). It was found that body mass index and B-ALP levels significantly increased serum preptin levels. As a result, we think that serum preptin levels can be used as a new marker in the diagnosis of osteoporosis.

KEYWORDS: postmenopausal osteoporosis, preptin, bone formation, B-ALP, P1NP

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
FOTOĞRAF LİSTESİ	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 KEMİK YAPISI VE PATOFİZYOLOJİSİ	3
2.1.1 Kemik Yapısı.....	3
2.1.2 Kemik Remodelingi.....	4
2.2 OSTEOPOROZ.....	9
2.2.1 Osteoporoz Tanımı ve Patofizyolojisi	9
2.2.2 Osteoporoz Epidemiyolojisi	10
2.2.3 Osteoporoz Risk Faktörleri.....	11
2.2.4 Osteoporoz Tanısı.....	13
2.2.5 Osteoporoz Taraması	15
2.2.6 Vertebral Görüntüleme	15
2.2.7 Osteoporoz Sınıflandırması	16
2.2.8 Osteoporoz Laboratuvar Bulguları	19
2.2.9 Kemik Döngüsü Belirteçleri.....	19
2.2.10 Osteoporoz Tedavisi	24
2.3 PREPTİN.....	34
2.3.1 Glukoz Homeostazisi Üzerine Etkileri	36
2.3.2 Kemik Mineral Metabolizması Üzerine Etkisi.....	36
2.3.3 Vasküler Kalsifikasyon	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1 Çalışma gruplarının seçimi ve çalışma tasarımı.....	38
3.2 Antropometrik Ölçümler	39
3.3 Dışlama Kriterleri.....	39
3.4 Biyokimyasal Testler	39
3.5 İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
4.1 Osteoporoz ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması	41

4.2	Osteoporoz Grubu ve Kontrol Grubunun KMY Sonuçlarının Karşılaştırılması	42
4.3	Osteoporoz ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	43
4.4	Osteoporoz Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	47
4.5	Serum Preptin Düzeyinin Osteoporoz Grubunu Belirlemedeki Etkisi ..	48
4.6	Serum Preptin Düzeylerinin Kemik Mineral Yoğunluğu, T skor ve Kemik Formasyon Belirteçleri ile İkili Korelasyonu.....	49
4.7	Serum Preptin Düzeylerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyonu	52
4.8	Preptin Düzeyini Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi	53
5.	TARTIŞMA	55
6.	SONUÇ	63
7.	KAYNAKLAR	66

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Osteoporoz sınıflaması	17
Şekil 2.2. Preptinin sentezlendiği önemli yerler ve metabolik etkileri..	35
Şekil 4.1. Serum preptin seviyeleri.....	46
Şekil 4.2. Serum B-ALP seviyeleri.....	46
Şekil 4.3. Serum P1NP seviyeleri.....	47
Şekil 4.4. Preptin ile osteoporoz tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi.....	48
Şekil 4.5. Serum preptin düzeyleri ve L1-L4 KMY arasındaki korelasyon.....	49
Şekil 4.6. Serum preptin düzeyleri ve Femur boyun KMY arasındaki korelasyon.....	50
Şekil 4.7. Serum preptin düzeyleri ve total kalça KMY arasındaki korelasyon.....	50
Şekil 4.8. Serum preptin ve B-ALP düzeyleri arasındaki korelasyon..	51
Şekil 4.9. Serum preptin ve P1NP düzeyleri arasındaki korelasyon....	51

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Osteoporoz risk faktörleri.....	12
Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü’nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı	13
Tablo 2.3. Osteoporoz tarama endikasyonları	15
Tablo 2.4. Vertebral görüntüleme endikasyonları.....	16
Tablo 2.5. Osteoporoz sınıflandırması.....	16
Tablo 2.6. Sekonder osteoporoz nedenleri.....	18
Tablo 2.7. Kemik döngüsü belirteçleri.....	19
Tablo 2.8. Uluslararası Osteoporoz Vakfı’na göre farmakolojik tedavi başlama endikasyonları.....	24
Tablo 2.9. Osteoporoz tedavi ajanı dozları.....	32
Tablo 4.1. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun klinik ve antropometrik verileri.....	42
Tablo 4.2. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun DXA sonuçlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.3. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.4. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun kemik formasyon belirteçleri ve serum preptin değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.5. Osteoporoz grubunu belirlemede etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi.....	48
Tablo 4.6. Tüm çalışma grubu ve osteoporoz grubunda serum preptin düzeylerinin kemik formasyon belirteçleri ve kemik mineral dansitometri sonuçları ile korelasyon analizi.....	52
Tablo 4.7. Preptin düzeylerinin klinik ve biyokimyasal veriler ile ikili korelasyonu.....	53
Tablo 4.8. Preptin düzeylerini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizi.....	54

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 2.1. FRAX kırık riski değerlendirme aracı.....12



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BMPs	: Bone morphogenetic proteins
BSAP	: Kemik spesifik alkalen fosfataz
CLCN 7	: Tip 1 kollajen klor kanalı 7
CTGF	: Konnektif doku growht faktör
CTHRC 1	: Collagen Triple Helix Repeat Containing 1
CTX	: Tip 1 kollajen C terminal telopeptid
DMP-1	: Dentin matrix protein 1
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual X-ray absorbsiyometri
EFNB 2	: Ephrin B2
EGF-6	: Epidermal growht faktör-6
ER-a	: Östrojen receptor
FGF-23	: Fibroblast growth factor 23
FRAX	: Kırık Riski Değerlendirme Aracı
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GGT	: Gamaglutamil transferaz
GH	: Growht hormon
GHRH	: Growht hormon releasing hormon
GTP	: Guanizin trifosfat
IGF	: İnsülin like growht faktör
IGFBP	: IGF bağlayıcı proteinler
IGFs	: İnsulin like growth factors
IOF	: Uluslararası Osteoporoz Vakfı
JNK	: Jun – N-terminal kinaz
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LAP	: Latency-associated protein
LDH	: Laktat dehidrogenaz
M6P	: Mannoz-6-fosfat
M-CSF	: Makrofaj Koloni-Uyarıcı Faktör
MEPE	: Matrix extracellular phosphoglycoprotein
NRP-1	: Neuropilin-1
NTX	: Tip 1 kollajen N terminal telopeptid
OCIF	: Osteoklastogenezis inhibe edici faktör

ODF	: Osteoklast farklılaşma faktörü
OPG	: Osteoprotegerin
OPGL	: OPG ligandı
PHEX	: Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome
PINP	: Prokollajen tip 1 N propeptid
PKC	: Fosfokinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
RANKL	: Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatör Ligandı
ROR 2	: Orphan Reseptörü 2 Benzeri Tirozin Kinaz Reseptörü
S1P	: Sfingosin 1-fosfat
SEMA 3A	: Semaphorin 3A
SERM	: Selektif östrojen reseptör modülatörü
SOST	: Sklerostin
SS	: Somatostatin
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TNFR	: Tümör nekroz faktör reseptör (TNFR) süper ailesi
TNFSF 11	: TNF ligand süperfamily üyesi 11
TRANCE	: TNF ile ilgili aktivasyon indüklü sitokin
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
VDR	: Vitamin D reseptör
VEGF	: Vasküler endotelyal growht faktör
VFA	: Vertebral fracture assessment
WHI	: The Women's Health Initiative

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, desteğini her zaman hissettiren her yönü ile örnek aldığım sevgili ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Esra Nur Ademoğlu Dilekçi'ye,

Eğitimime bulundukları katkıdan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere, Prof. Dr. Ümmügül Üyetürk, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Güray Can, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürler, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Köseklı, Dr. Öğr. Üyesi Tuba Taslamacıoğlu Duman hocalarıma,

Biyokimyasal testlerin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet Yis'e,

Biyoistatistik konusundaki bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Oya Kalaycıoğlu'na,

Sağladıkları maddi destek için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek komisyonuna,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim uzmanlarımıza,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bugüne gelmemi sağladıkları ve her zaman yanımda oldukları için canım annem Gülüzar Kayaoğulları ve canım babam Hüseyin Kayaoğulları'na,

Her zaman gösterdikleri sevgi ile motivasyumu yüksek tutan sevgili kardeşlerim Mert ve Eray'a,

Her zaman yanımda olan hayatıma mutluluk katan ve en büyük destekçim olan canım eşim Oğuz Kayabaşı'na,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Ceyda Kayabaşı

Bolu-2021

1. GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (1). Toplumda insan yaşamının uzaması ve yaşlı nüfusun artması ile osteoporoz giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin % 50’sinde osteopeni ve % 25’nde osteoporoz saptanmaktadır. Bu oran 50 yaş üzeri kadınlarda % 27.2 ve erkeklerde % 22.2’dir (1). Osteoporozun en önemli komplikasyonu kemik kırıkları olup kırıklar ikincil birçok sağlık sorunları yaratabilmekte ve hatta ölümcül olabilmektedir.

Kemik çok dinamik bir organdır; sürekli kaybedilip (rezorpsiyon), yeniden yapılır (formasyon). Kemik kütlesi doğumdan ergenliğe kadar şekillenir ve büyür (modelling). Doruk kemik kütlesine ulaştıktan sonra kemik sağlığının idamesi için kemik devamlı yenilenir (yeniden şekillenme = remodelling). Kemiğin yapım ve yıkım döngüsü yaşam boyunca devam eder. Günlük yaşamda kemikte fark edilmeyen devamlı mikrotravmalar yorgunluk hasarlarına neden olur ve remodelling gerçekleşmezse osteoporotik kırıklar oluşur (2).

Kemiğin rezorpsiyonu ve formasyonu sırasında kanda ve idrarda kemik yapım ya da yıkımı sırasında oluşan bazı maddelerin miktarları değişir. Bu maddelere biyokimyasal kemik döngü belirteçleri denir. Bu maddelerin tayini yapılarak kemikteki rezorpsiyon ya da formasyonun durumu hakkında bilgi sahibi olunur (3). Kemik yıkım belirteçleri serum tip 1 kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (s-CTX), idrar N telopeptid (NTX)’tir. Kemik yapım belirteçleri ise serum kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP), osteokalsin (OC), serum prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (s-PINP)’tir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) / Enternasyonal Klinik Kimyagerler Federasyonu tedavinin etkinliğini değerlendirmede ve kırık riskini belirlemede standardize edilmiş yöntemlerle ölçülme şartı ile kemik yapım belirteci olarak serum PINP, kemik yıkım belirteci olarak ise serum CTX ölçülmesini önermektedir (4, 5). Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri, kırık risk tayininde yardımcı olabilmelerinin yanında tedavinin izlenmesinde de yardımcı olur (6).

Tip 1 prokollajen osteoblastlarda yapılır ve yeni kemik matriksine salınır. Kemik matriksteki prokollajen peptidazlar tip 1 prokollajeni C terminal ve N terminal propeptid kısımlarından parçalar ve kemiğin en önemli proteini olan tip 1 kollajen oluşur. Serum prokollajen tip 1 N-terminal propeptid bu sırada dolaşıma salınır. Serum PINP

konsantrasyonları bu yüzden yeni kemik yapımı sırasında serumda artar. Kemik yapım ve yıkımının arttığı osteomalazi, paget hastalığı, tirotoksikoz, hiperparatiroidizm, malign kemik hastalıkları gibi durumlarda serum seviyesi yükselmiş olarak bulunur (7).

Alkalen fosfataz; kemik, karaciğer, bağırsak, böbrek ve plasenta gibi pek çok organ ve dokudan sentezlenir. Bundan dolayı total alkalen fosfataz enzimi hepatik ve gastrointestinal izoenzimlerinin olması nedeni ile osteoporoz teşhis ve tedavisinde duyarlı ve spesifik bir test değildir. Kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP) enzimi mezenkimal hücrelerden osteoblast proliferasyonu sırasında sentezlenir. B-ALP, kemik mineralizasyonunu inhibe eden pirofosfatı azaltır (8). B-ALP, kemik anabolik aktivitesi ile koreledir.

Preptin pankreas beta hücrelerinden insülin ile beraber salınan 34 aminoasitli bir rezidü peptittir. Pro IGF-2 nin ASP (69), LEU (102) parçasıdır. Pankreatik beta hücre kültüründen insülin ve amilin ile birlikte izole edilir. Bu üç hormon da glukoz metabolizmasında rol oynar. Preptin'in glukoz ilişkili insülin sekresyonunun fizyolojik düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda preptin hormonunun kemik gelişimi üzerine pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir. Osteoblast proliferasyonu, diferansiyasyonu üzerine etkileri kanıtlanmıştır. Preptin'in proliferatif etkileri G protein ilişkili reseptör aktivasyonu ile gerçekleşir. P42/44 MAP kinazların Gi ilişkili reseptör fosforilasyonu ile proliferatif etkileri açığa çıkar (9).

Literatür incelendiğinde postmenapozal osteoporoz tanısı konulan hastalardaki preptin düzeyleri hakkında yeterli çalışma olmadığı göze çarpmaktadır. Postmenapozal osteoporoz tanısı konmuş hastalardaki serum preptin düzeylerinin kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyon belirteçleri ile ilişkisini ortaya koymak çalışmamızın temel amacını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KEMİK YAPISI VE PATOFİZYOLOJİSİ

2.1.1 Kemik Yapısı

Kemik dokusu kollajen çatıya sahip sert ve dinamik bir bağ dokusudur. Vital organları korumak, hareketi sağlamak, kalsiyum, fosfor gibi iyonların homeostazisinde ve hematopoezde rol almak kemik dokunun temel görevleridir. Kemikler anatomik olarak uzun ve yassı kemikler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Uzun kemiklerin genişlemiş uç kısmı epifiz, orta uzun kısmı diafiz ve ikisinin arasında kalan kısım ise metafiz olarak adlandırılmaktadır (10). Kemik dokusu histolojik olarak kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere ikiye ayrılır. Kemikğin dış kısmında mineralize kollajenin sıkı tabakalar halinde paketlenmesinden oluşan kompakt kemik tabakası kemik korteksini oluşturur. Trabeküler (süngerimsi) kemik uzun kemiklerin özellikle uç kısımlarında, vertebra gövdesinde, pelviste ve diğer yassı kemiklerde kemik korteksin altında bulunmaktadır. Kalsifikasyon oranı kortikal kemikte % 80 iken trabeküler kemikte % 15'tir. İskelet yapının koruyucu ve mekanik faaliyetleri kortikal kemik, metabolik faaliyetleri ise trabeküler kemik sayesinde gerçekleşir (10, 11).

Kemik yapı kemik hücreleri ve ekstraselüler matriksten oluşur, ağırlığının % 70'ini mineraller ve inorganik maddeler, % 5-8'ini su, geriye kalan kısmı da organik maddeler oluşturur. Ekstraselüler matrikste organik ve inorganik maddeler bulunmaktadır. Tip 1 kollajen organik matriksin % 95'ini oluşturmaktadır. Proteoglikan, lipidler, gamma-karboksiglutamik asit içeren asidik proteinler, osteonektin, osteopontin ve büyüme faktörü gibi minör organik komponentler de bulunmaktadır. Kemik minerallerinden oluşan inorganik matriks hidroksiapatit kristalleri ve amorf kalsiyum fosfat bileşenlerinden meydana gelmektedir. Daha az oranda magnezyum, potasyum, sodyum ve bikarbonat bulunmaktadır. Kemik dokuya sertliğini veren hidroksiapatit kristallerinin tip 1 kollajen etrafında belli bir düzende yerleşmesidir (12).

Yeni kemik oluşumu intramembranöz ossifikasyon ve endokondral ossifikasyon olmak üzere iki temel mekanizma ile oluşur. İntramembranöz ossifikasyon, daha önceden var olan fibröz bağ doku ve osteoblastlarından salınan tip 1 kollajenden oluşan organik matriksin bir araya gelmesi ile oluşur. Daha sonra kalsiyum ve fosfor matriks içinde birikir. Endokondral ossifikasyonda ise kıkırdak doku vaskülarize olur ve osteoblastların oluşturduğu matriks ve kalsiyum, fosfat birikimi ile kemik dokuya dönüşür (13).

Kemik hücreleri osteoblast, osteosit ve osteoklast olmak üzere üç tip hücreden oluşur. Kemikte tüm hücrelerin %90'dan fazlasını osteositler oluşturur. Osteoblastlar birkaç ay, osteoklastlar birkaç gün veya hafta, osteositler ise birkaç dekad yaşayabilirler (14).

Osteoklastlar hematopoetik kök hücrelerden köken alan ve kemik matriksini parçalamak için katepsin-K gibi asit ve proteolitik enzimler salgılayarak kemik rezorpsiyonunu sağlayan hücrelerdir (15, 16).

Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden köken alır, osteokalsin, alkalen fosfataz, tip 1 kollajen gibi hücre dışı proteinleri üretir. Osteoblastlar farklılaştıkça parathormon ve vitamin D reseptörlerinin ekspresyonunu sağlar. Hücre dışı matriks ilk olarak mineralize olmayan osteoid şeklinde sentezlenir ve hidroksiapatit formunda kalsiyum fosfat birikimi yoluyla mineralize edilir (17).

Osteositler, osteoblastlardan farklılaşan, kemik matriksinde lakuna içinde bulunan mezenkimal kökenli hücrelerdir (14). Osteoblastlardan daha küçük olan osteositler sitoplazmik organellerin çoğunu kaybetmiştir (18). Osteositler aktin hücre iskeleti bakımından zengin hücre uzantıları sayesinde diğer osteositler ve osteoblastlar ile bağlantı kurarlar.

2.1.2 Kemik Remodelingi

Kemik sürekli yapım ve yıkımdan oluşan dinamik bir yapıya sahiptir. Kemik remodelingi denilen bu süreç sayesinde oluşan kemik hasarının birikimi önlenir, kemik mekanik gücü ve kalsiyum-fosfor homeostazisi devamı sağlanır (19, 20). Her bir remodeling olayı iskelet boyunca kemik yüzeylerindeki kemik remodeling üniteleri ile gerçekleştirilir. Kemik rezorpsiyonunu sağlayan osteoklast, kemik yapımını sağlayan osteoblast, kemik matrikste bulunan osteosit, kemik yüzeyinde bulunan astar hücreleri ve kapiller damarlar kemik remodeling ünitesini oluşturur. Remodeling osteoklast aktivasyonu ile başlar, osteoblast aktivasyonu ve osteoklast inhibisyonu ile devam eder. Osteoblastik kemik oluşumu ile bu döngü sonlanır (21). Kemik remodeling ünitesini oluşturan hücreler arasındaki bağlantılar, salgılanan faktörler kemik döngüsünü düzenler.

2.1.2.1 Osteoblastlardan salgılanan faktörler

Osteoblastlar, osteoklast diferansiyasyonunu aktive ederler. Osteoklast aktivasyonunu salgıladığı çözünabilir faktörler ve hücre membranlarının direk etkileşimini sağlayan ligandlar aracılığı ile yaparlar. Osteoblastlardan salgılanan bu

faktörler; Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), nükleer faktör kappa B reseptör aktivator ligandı (RANKL), osteoprotegerin (OPG), WNT5A ve WNT16'dır (22).

M-CSF (CSF-1), osteoklastların da dahil olduğu mononükleer fagositik hücrelerin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve mobilitesini arttıran hematopoetik büyüme faktörüdür (23, 24).

RANKL, osteoblastlardan, osteositlerden, aktive T lenfositlerinden ve lenf nodlarından eksprese edilir. RANKL; ayrıca osteoklast farklılaşma faktörü (ODF), TNF ligand süperailisi üyesi 11 (TNFSF 11), TRANCE (TNF ilişkili aktivasyon indüklü sitokin) ve OPG ligandı (OPGL) olarak da adlandırılır. RANKL, osteoklastların ve osteoklast öncüllerinin yüzeyindeki aynı kökenli reseptör olan NF- κ B'nin reseptör aktivatörüne (RANK) bağlanarak osteoklast diferansiyasyon, füzyon ve aktivasyonunu sağlar (25, 26).

OPG, osteoklastogenezis inhibe edici faktör (OCIF) ve TNF reseptör süper aile üyesi 11B (TNFRSF 11B) olarak da bilinir (27). OPG; osteoblastlardan, akciğer veya karaciğer hücrelerinden ve B lenfositlerden salınabilen bir glikoproteindir (28, 29). OPG'nin, RANKL-RANK bağlanmasını inhibe ederek osteoklast aktivasyonunu azalttığı düşünülmektedir (25, 30).

WNT yolağı, beta katenin bağımlı ve bağımsız yollar üzerinden osteoblastozis ve osteoklastozisi düzenlediği için kemik formasyonu üzerinde önemli role sahiptir (31). WNT5A ligandı osteoblastlardan salınır ve beta katenin bağımsız yolk üzerinden osteoklast yüzeyindeki orphan reseptörü 2 benzeri tirozin kinaz reseptörü (ROR2)'ne bağlanır (32). WNT5A, Jun – N-terminal kinaz (JNK) MAPK yolağının aktivasyonu ile osteoklastlarda RANK ekspresyonunu arttırarak RANKL kaynaklı osteoklastogenezisi arttırır. WNT16 lokusu, kemik mineral yoğunluğu (KMY), kortikal kemik kalınlığı ve kırık riski ile yakından ilişkilidir (33, 34). WNT16, kortikal kemiklerde yerleşik osteoblastlardan sentezlenir ve osteoklastogenezisi baskılar (35). JUN'un WNT16 ile indüklenen fosforilasyonu beta katenin bağımsız JNK MAPK yolağıyla osteoklastogenezin doğrudan inhibisyonuna ek olarak, osteoblastlarda OPG ekspresyonunu arttırarak da osteoklastogenezisi inhibe eder (22).

2.1.2.2. Osteoblast-osteoklast hücrelerinin direk etkileşimi

Osteoblast ve osteoklast hücre membranlarının direk etkileşimini sağlayan bağlantılar; EFNB2 (Ephrin B2)-EPHB4, FAS Ligand (FASL)-FAS, Semaphorin 3A (SEMA3A)-NRP1 bağlantılarıdır.

Ephrin B ailesi hücre içine sinyal taşıyan transmembran proteinlerden oluşur. Hücre yüzey molekülü olan Ephrin B (B1-B3) tirozin kinaz reseptörleri olan EPHB'ye (B1-B6) bağlanır. Osteoklast yüzeyinde eksprese edilen Ephrin B2 (EFNB2) osteoblast yüzey molekülü olan EFNB4'e bağlanır ve osteoklastogenezis C-FOS/NFATC1 kaskadı inhibisyonu ile baskılanır (36).

FAS (APO-1 veya CD95 olarak da adlandırılır), tümör nekrozis faktör reseptör (TNFR) süper ailesinin hücre apoptozisinde rol alan önemli bir üyesidir. FAS ligandı (FASL veya CD95L) FAS eksprese eden hücrelerin apoptozisini düzenler (37, 38). Östrojenin kemik üzerindeki koruyucu etkisini FAS-FASL yolu ile osteoklast apoptozisini arttırarak sağladığı ortaya konulmuştur (39).

Semaforinler, nöral sistemde akson gelişimini sağlarlar. Zamanla osteoblast-osteoklast etkileşimi de dahil olmak üzere farklı fizyolojik süreçlerde rol oynadıkları ortaya çıkmıştır (40, 41). Osteoblastlar tarafından üretilen SEMA 3A, kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek ve kemik oluşumunu destekleyerek güçlü bir osteoprotektif faktör olarak işlev görür (42). SEMA 3A, neuropilin-1 (NRP-1)'e bağlanarak RANKL inhibisyonu ile ve WNT/beta katenin yoluyla ile osteoblast aktivasyonunu sağlar (42).

2.1.2.3. Osteositlerin kemik remodelingine katkısı

Osteositlerin, osteoblasttan oluşumu sırasında ilk olarak poligonal hücre dendritik hücreye dönüşür. Dendritik uzantılar matriks içerisinde mineralizasyon amacı ile vasküler alanlara ve kemik yüzeyine doğru uzanım gösterirler. Osteoid osteositlerin; mineralizasyonun düzenlenmesi ve dendritik bağlantılarında sağlanması olmak üzere iki temel görevi vardır (14).

Yapılan rat deneylerinde metalloproteinaz MT1-MMP azlığının dendritik bağlantıların azalmasına sebep olduğu saptanmıştır. MT1-MMP; tip I, II ve III kollajenleri, fibrin, fibronektin ve diğer matriks moleküllerini parçalayabilen membrana bağlı bir proteinazdır. Rat kemik yüzeylerinde tanımlanan bir molekül olan E11 (diğer isimleri ile; podoplanin, OTS-8, gp38, veya PA2.25)'in osteosit morfolojisini düzenlediği

düşünülmektedir (43). İn vivo koşullarda E11 delesyonunun kanaliküllerde azalma ve trabeküler kemikte artışa neden olduğu saptanmıştır (44). Ayrıca dendritik morfolojiyi sağlayan tubulin, vimentin ve aktin ekspresyonunu sağlar (45).

Osteoblast, osteosite transforme olurken alkalen fosfataz azalır ve bir kazein kinaz II olan osteokalsin yükselir (46). Osteosit diferansiyasyonuna katkıda bulunan diğer moleküller; PHEX (Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome), matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein (MEPE), dentin matriks protein 1 (DMP-1), fibroblast growth faktör 23, (FGF-23), sklerostin, ve ORP150'dir. Osteositler, perilaküner matriksi şekillendirmek için katepsin K ve asit fosfataz salgılar (47).

Osteoblastların bir kısmı trabeküler kemik yüzeyinde düzleşmiş inaktif tabaka halinde kemik astar hücrelerini oluştururlar. Bu hücreler osteoklast öncüllerinin kemik yüzeyi ile etkileşimini önleyerek kemik remodelinginde rol oynar (48).

Osteositlerin temel görevi kemik yapısının sürdürülmesidir. Kas iskelet sisteminden gelen mekanik uyarılara karşı mekanik yük sensörü gibi görev yapmaktadır (49). Mikrotravmalar sonucundan kemik remodelingi başlar. Bunu mikrotravma alanı yakınında bulunan osteositlerden salınan RANKL oluşumu sonucu osteoklast aktivasyonu oluşur. Bu süreç osteosit apoptozisini başlatır (50). Sklerostin, osteositlerden salınan kemik yapım inhibitörüdür. Sklerostin, kemiğin mekanik uyarılara verdiği yanıtı düzenler ve hareketsizliğe bağlı kemik kayıplarında düzeylerinin arttığı saptanmıştır (51, 52). Sklerostinin WNT/beta katenin sinyalini inhibe ederek osteoblast proliferasyonunu azalttığı, apoptozisini arttırdığı ve mineralizasyon defektine neden olduğu ön görülmektedir (53, 54). Sklerostinin RANKL aracılığı ile osteoklast aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir (55).

2.1.2.4. Osteoklastların kemik remodelingine katkısı

Osteoklastlar, monosit/makrofaj ailesinin mononükleer hücre öncüllerinin füzyonu ile oluşan çok çekirdekli, dev hücrelerdir (56). Haversian sistem içerisinde endosteal ve periosteal yüzeylerde bulunurlar. M-CSF ve RANKL ile aktive edilen preosteoklastlar, kalsitonin reseptörü ve katepsin-K gibi daha spesifik osteoklast belirteçlerini eksprese etmek üzere birleşerek çok çekirdekli dev hücreleri oluştururlar (57). RANKL aktivasyonu, yine osteoblastlardan sentezlenen OPG ile antagonize edilebilir. Böylelikle kemik rezorpsiyonu ve formasyonu kontrol edilir ve dengede tutulur (58).

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu sağlarken osteoblastik kemik formasyonunu destekleyen matriks kaynaklı faktörleri serbest bırakırlar. Bu faktörler; kemik morfogenezik protein (BMP), insulin benzeri büyüme faktör (IGF) I-II ve transforming growth faktör beta (TGF- β)'dır (59, 60). Kemik matrikste en bol bulunan proteinlerden biri olan TGF- β nonkovalent olarak latency-associated peptid (LAP)'e bağlanır (61, 62).

Osteoklastlardan salınan sfingosin 1-fosfat (S1P) osteoblast migrasyonunu ve canlılığını korur. Ayrıca osteoblasttaki reseptörlerine bağlanarak RANKL üretimini artırır (63). S1P, osteoklast öncüllerinin migrasyonunu düzenler (64). Osteoklast üzerindeki EphB2 ve osteoblast üzerindeki EphB4 bağlanması ile osteoklast diferensiyasyonu baskılanır, kemik rezorpsiyonu sürecinden kemik formasyon sürecine geçiş sağlanır (65). Semaforin 4D, osteoklastlar tarafından eksprese edilir ve osteoblastlar üzerindeki reseptörü Plexin-B1'e bağlanarak kemik oluşumunu inhibe eder. Semaforin 4D/ Plexin-B1 bağlantısı RhoA'yı aktive ederek IGF-1 sinyalini inhibe eder, osteoblast motilitesi azalır. Böylece kemik formasyon inhibisyonu gerçekleşir.

Collagen Triple Helix Repeat Containing 1 (CTHRC 1), osteoklastlardan salınan ve osteoblast diferansiyasyonunu sağlayan bir proteindir. Osteoklastlar hidroksiapatit ve kalsiyum ile temas ettiğinde CTHRC 1 ekspresyonu artar (66). Osteoklast kaynaklı kompleman 3 (C3), C3a'yı oluşturarak osteoblastogenezisi artırır (67). WNT 10B ve veziküler RANKL, osteoklastlardan salgılanıp osteoblast diferansiyasyonunu destekleyen diğer faktörlerdir (68, 69).

Osteomaklar; endosteal ve periosteal yüzeylerde yerleşik doku makrofajlarıdır. Osteoblast mineralizasyonunu artırır (70).

Kemik vaskülarizasyonu çok yüksek bir dokudur (71). Kollajen üretimini sağlayan enzimlerden biri olan prolin-4 hidroksilaz'ın işlev görebilmesi için doku oksijenizasyonu sağlanması gereklidir (72). Osteoblastlar, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) 1 ve 2'yi eksprese eder. Vitamin D3, VEGF salınımını artırır (73). Osteoblast transkripsiyonel aktivasyonunu sağlayan Osterix, VEGF üretimini artırarak anjiogenezisi indükler (74). Epidermal growth faktör-6 (EGF-6) osteoblastlardan salgılanarak anjiogenezise katkıda bulunur (75).

Kemik remodelingi çok sayıda hücrel faktör üzerinden sıkı bir kontrol mekanizması ile sağlanır. Kemik ömrünün uzun olması için temel Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki bağlantılar ve sinyaller kadar osteositler, osteomaklar, endotelial hücreleri de önemli rol oynar. Bu hücrelerin oluşturduğu kemik formasyon ve rezorpsiyon

dengesinin bozulması osteoporoz gibi önemli metabolik kemik hastalıklarının oluşmasına sebep olur.

2.2 OSTEOPOROZ

2.2.1 Osteoporoz Tanımı ve Patofizyolojisi

Osteoporoz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yaptığı tanımlamaya göre düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (76). Sadece kemikte değil tüm vücut homeostazındaki değişikliklerle ilgili olduğu düşünülen primer kemik hastalığıdır. Osteoporoz; genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel etyolojiye sahiptir.

Östrojen, osteoklast aktivasyonunu engelleyerek kemik formasyonuna katkıda bulunur. Kadınların ortalama 51 yaşında menapoza girmelerinin ardından östrojen seviyelerinde kademeli olarak düşüş meydana gelir ve osteoklast aktivasyonu engellenemez. Östrojen bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır, üriner kalsiyum kaybını azaltır. Östrojen azalmasıyla azalan serum kalsiyum seviyelerini dengelemek için paratiroid hormon düzeyleri yükselir ve kemikten kana kalsiyum salınımı olur. Menapoz sonrası 5-7 yıl içerisinde kadınlar kemik kütlelerinin %12'sini kaybederler (77). Trabeküler kemik inceler ve trabekül kaybı gerçekleşir. Kortikal kemik endosteal ve intrakortikal rezorpsiyon ile inceler ve gözenekli hale gelir. Östrojenin azalması ile T hücre aktivasyonu artar. T hücrelerden salgılanan TNF ve IL-1 sitokinleri osteoklastları aktive ederken osteoblast apoptozisini artırır (78).

Günlük aktivitelerin yapılması kemik remodellinginin devamlılığı açısından önemlidir. İmmobilizasyonda endosteal ve intrakortikal rezorpsiyon yolu ile kemik formasyonu azalır (79). Paralizi durumlarında kullanılmayan ekstremitelerde artmış remodelinge bağlı kemik kütlesi azalır. Ani yüksek stres içeren egzersizlerde ise kemiğe fazla mekanik yük binmesinin sonucu olarak mikrohasar oluşabilir. Mikrohasar, kemik lamel ve kanalikül yapısını bozulmasıyla osteositlerin etkileşimini engeller (80). Osteosit apoptozisi artar. RANKL ve diğer sitokinlerin kemik yüzeylere iletimi bozulur. Bu şekilde onarılmamış mikrohasardaki artış kemik fragilitesinde artış ve güç kaybı ile ilişkilidir. Mikrohasar, özellikle kadınlarda yaşla beraber artar ve kırılma riskinde artış oluşur.

Genetik faktörler kemik yapısını düzenleyerek osteoporoz patofizyolojisinde rol almaktadır. Doruk kemik kütlesinin %60 ila %80'i genetik olarak belirlenmektedir.

Transforming growth faktor B1 (TGF-B1), kemik morfogenez protein (BMP), sklerostin (SOST), Runx2 gibi osteoblastik spesifik transkripsiyon faktörleri, katepsin K, tip 1 kollajen (TCIRG1), klor kanalı 7 (CLCN7), vitamin D reseptör (VDR), ve östrojen receptor (ER-a) genleri kemik yapısının oluşumunda önemli bulunmuştur.

D vitaminin organizmadaki en güçlü metaboliti aktif vitamin D (kalsitriol)'dir. Kalsitriol VDR üzerinden intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile vücuttaki kalsiyum ve fosfor homeostazisini sağlar. VDR ekspresyonu osteoblastlardan RANKL salınımını artırarak osteoklastogenizisi sağlar. Aynı zamanda OPG'yi inhibe ederek RANKL inhibisyonunu engeller ve kemik rezorpsiyonuna yol açar. LRP 5 osteoblastlarda bulunan, D vitamini varlığında osteoblast proliferasyonunu arttıran bir WNT koreseptörüdür. D vitamini osteoblastları uyatarak Runx2, osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz salınımını artırır. 25 OH vitamin D düzeyin serumda 30 ng/ml'nin altına düştüğünde kalsiyum absorpsiyonu azalır ve buna cevap olarak PTH düzeyi artar (81). PTH 1-25 OH vitamin D yapımını uyatarak böbrekten kalsiyum emilimini arttırmasının yanında osteoklast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonu ile kan kalsiyum dengesini sağlamaya çalışır (82). Yapılan son çalışmalarda D vitamini eksikliğinin serum PTH düzeyinde artmaya sebep olarak kortikal incelmeye ve kemik iliği fibrozisine yol açtığı gösterilmiştir (83).

Reaktif oksijen ürünleri, yağ asidi oksidasyonu ve inflamatuvar sitokin üretimi sonucunda oluşur. Yaşla beraber vücudun reaktif oksijen türevlerinden kendini koruma mekanizmaları işlevsizleşir. Bunun sonucunda osteoblast ve osteoklast apoptozisi artarak kemik kütlesi azalır (84). Östrojen ve androjenler direk olarak reaktif oksijen türevlerine karşı kemik üzerinde koruyucu etkiye sahiptir (79).

2.2.2 Osteoporoz Epidemiyolojisi

Tüm dünyada insan ömrünün uzaması ve yaşlı nüfusun artması ile osteoporoz giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Sessiz bir hastalık olan osteoporozun en önemli klinik semptomu düşük travma ile meydana gelen kırıklardır. Kırıkların sebep olduğu komplikasyonlar ise artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.

Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu düşünülmektedir (85). Avrupa, ABD ve Japonya'da 75 milyon kişinin osteoporoz tanısı mevcuttur. Türkiye'de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin % 50'sinde osteopeni ve % 25'inde osteoporoz saptanmıştır. Türkiye'de osteoporoz prevalansı, 50 yaş üstündeki kadınlarda % 27.2 ve erkeklerde % 22.2'dir (86).

Dünyada 50 yaş üzeri kadınların 1/3'ünün, erkeklerin 1/5'inin osteoporotik kırık ile karşılaşacağı öngörülmektedir (87). Osteoporotik kırıkların en sık görüldüğü bölgeler vertebra, proksimal femur, distal önkol ve proksimal humerusu içerir. Vertebra ve kalça kırıkları yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. 2000 yılında dünyada 9 milyon osteoporoz kırığı hastası mevcuttu. Bunların 1.6 milyonu kalça, 1.7 milyonu önkolda ve 1.4 milyonu vertebra kırıklarıydı (88). 2010 yılına kadar kalça kırığı insidansının yılda 2.4 milyon yükseldiği tahmin edilmektedir.

Vertebra kırıklarının görülme sıklığı her iki cinsiyette de yaş ile birlikte artar. 50 yaşından sonra ise kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır (89). Genellikle asemptomatik seyreden vertebral kırıklar kalça kırıklarına göre üç kat daha sık görülür.

Tüm kalça kırıklarının yaklaşık % 75'i kadınlarda görülür (90). Kalça kırığı oluşumu en çok 75-79 yaşları arasında görülür (88). Kalça kırığı olan hastaların % 55'inden fazlasında daha önceden vertebra kırığı bulunmaktadır (91). Kalça kırığı mortaliteyi ve morbiditeyi % 10-20 oranlarında arttırmaktadır (92). Kalça kırığı olan hastalarda % 20-30 oranında ilk 3-6 ayda ölüm gerçekleşir (93).

2010 yılında kalça kırıklarının, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl olduğu görülmüştür (1). Türkiye'de günümüzde 65 yaş üstü birey sayısı % 6,7 oranındadır. Bu oranın 2040 yılında % 16,5 oranına çıkması beklenmektedir. Bu durumla ilişkili olarak da 20 yıl içerisinde kalça kırığı sayısında büyük bir artış beklenmektedir. FRACKTURK çalışmasında yaşın kalça kırık riskini arttıran önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur. 30 yıllık yaşlanma sürecinde kalça kırık riskinin kadınlarda % 7, erkeklerde % 3.4 oranında arttığı saptanmıştır. Kalça kırıklarının % 75'i 75 yaş üstü kadınlarda görülmektedir. 50-64 yaş arası kadın ve erkek bireylerde ise kalça kırık oranları birbirine yakın bulunmuştur. Uluslararası Osteoporoz Vakfı'nın verilerine göre Türkiye kalça kırık insidansının yüksek görüldüğü riskli ülkeler arasındadır.

2.2.3 Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz risk faktörleri Tablo 2.1.'de belirtildiği gibi modifiye edilebilir ve edilemez risk faktörleri olarak gruplandırılabilir. Tüm yetişkinlerde özellikle postmenapozal kadınlarda, 50 yaş üstü erkeklerde ve düşük travmalı kırık öyküsü olan kişilerde bu risk faktörleri değerlendirilmelidir. Modifiye edilebilir risk faktörlerinin değerlendirilmesi osteoporozdan korunma ve ilerlemesini engellemede yaşam tarzı değişikliği önerilerinde bulunma açısından önemlidir. Bu risk faktörlerinin varlığında kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü daha erken yaşlarda önerilebilir (94).

Tablo 2.1. Osteoporoz risk faktörleri

Modifiye edilebilir risk faktörleri	Modifiye edilemez risk faktörleri
Aşırı alkol tüketimi (>3 Ü/gün)	Yaş
Sigara	Kadın cinsiyet
Düşük beden kitle indeksi	Aile öyküsü
Yetersiz beslenme	Eski kırık öyküsü
Vitamin D eksikliği	Etnik köken
Egzersiz yapmamak	Menapoz ya da histerektomi
Östrojen eksikliği	Uzun süreli glukokortikoid tedavisi
Yeme bozuklukları	Romatoid artrit
	Erkeklerde hipogonadizm

Kırık Riski Değerlendirme Aracı (FRAX), yukarıda sayılan risk faktörleri kullanılarak 2008 yılında geliştirilen ve internet üzerinden ulaşılabilen bir ölçektir. FRAX değerlendirme aracına <https://www.shef.ac.uk/FRAX/> web adresinden ulaşarak hastaların kırık riskleri değerlendirilebilir. Türkiye için adapte edilmiş olan FRAX değerlendirme aracına ise <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6> web adresinden ulaşılabilir (95). Postmenapozal kadınlar ve 40 yaş üzeri erkekler için tasarlanmıştır. FRAX, 10 yıllık kalça kırık riskini ve 10 yıllık majör osteoporotik kırık riskini gösterir. Bu ölçeğe göre 10 yıllık kalça kırığı riski % 3'ten fazla ve osteoporotik kırık riski % 20'den fazla olan hastalar KMY ölçümüne göre yüksek oranda osteoporotik çıkmaktadır (96).

ülke: Türkiye

Adı / ID:

Risk faktörleri hakkında

Anket:

1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi

Yaş: Y: A: G:

Doğum tarihi:

2. Cinsiyet

☐ Erkek ☐ Kadın

3. Vücut ağırlığı (kg)

4. Boy (cm)

5. Geçirilmiş kırık

☒ hayır ☐ evet

6. Ebeveynde kalça kırığı

☒ hayır ☐ evet

7. Mevcut sigara kullanımı

☒ hayır ☐ evet

8. Glukokortikoidler

☒ hayır ☐ evet

9. Romatoid artrit

☒ hayır ☐ evet

10. Sekonder osteoporoz

☒ hayır ☐ evet

11. Alkol tüketimi; günde 3 birim ve üstü

☒ hayır ☐ evet

12. Femur boynu KMY (g/cm²)

Seçiniz BMD

Resim 2.1. FRAX kırık riski değerlendirme aracı (95)

FRAX’a göre majör osteoporotik kırık riski % 10’dan fazla çıkan bireylere KMY ölçümüne gerek kalmadan tedavi başlanabilir.

2.2.4 Osteoporoz Tanısı

Hasta değerlendirmesinde ilk olarak ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. FRAX kullanılarak kırık riski hesaplanmalıdır. Düşük travmalı kırık öyküsünün olması klinik olarak yönlendiricidir. Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile konulur. KMY ölçümünde dual energy X-ray absorbsiyometri (DXA) yöntemi genellikle kullanılır. DXA ile bir santimetrekareye düşen kemik mineral miktarı g/cm^2 cinsinden hesaplanır. Ölçüm sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı çok düşüktür.

DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken T ve Z skorları kullanılır. T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için T skoru kullanılmalıdır. T skorunun -1 ve üzerinde olması normal kemik mineral yoğunluğunu gösterir. T skorunun -1 ve -2.5 aralığında bulunması osteopeni olarak tanımlanır. T skorunun -2.5 veya daha altında bir değerde olması osteoporoz tanısı koydurur. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifade eder.

Tablo 2.2. Dünya Sağlık Örgütü’nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı (97)

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Osteopeni (düşük kemik kütlesi)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği, premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmasını önermektedir; fakat Uluslararası Osteoporoz Vakfı, Z skorunun sadece çocuklar ve adölesanlar için kullanımını uygun bulmaktadır. Z skorunun <-2 olması kemik mineral yoğunluğunun yaşa göre beklenen aralığın altında olması olarak yorumlanır ve klinik olarak sekonder osteoporoz nedenlerinin araştırılmasını gerektirir (98).

KMY ölçüm bölgesi olarak lomber vertebra ve kalça bölgeleri kullanılır. Lomber vertebra ölçümü için en az iki sağlam vertebra korpusu gerekmektedir. Kalça bölgesinde femur boyun, trokanter ve total olmak üzere üç alandan ölçüm yapılabilir. Kalça ölçümleri osteoporotik kalça ve tüm vücutta gelişebilecek kırık riskini belirlemede vertebra ölçümlerine göre daha üstündür. Tanı konulurken en düşük T skoru olan bölge göz önüne alınır (99).

Primer hiperparatiroidizm, morbid obezite ve protez, kifoskolyoz gibi kalça ve vertebra ölçümlerinin yapılamadığı durumlarda osteoporoz tanısı koymak için radius KMY ölçümü yapılmalıdır (100).

Trabeküler Kemik Skoru (TKS), DXA'daki görüntünün analiz edilmesiyle ortaya konulan bir yazılım çeşitidir. KMY'den bağımsız geçirilmiş kırık öyküsü ve artmış kırık riski ile ilişkilidir. Tip 2 DM, hiperparatiroidizm, hiperkortizolemi gibi sekonder osteoporoz durumlarındaki kırık riskini belirlemede kullanılabilir. Ayrıca vertebra ve kalça skorlarında farklılık varsa kırık riskini belirlemede de fayda sağlar. Bu ölçüm obeziteden etkilenir fakat yeni geliştirilen yazılımlar ile bu etkilenme en aza indirilmiştir (98).

DXA dışında KMY ölçümünde kullanılan yöntemler; kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT), kantitatif ultrason (QUS), periferik DXA (pDXA), dijital X ışını radyogrametri (DXR), radyografik absorbsiyometridir (RA). DXA ölçümü alet kalibrasyonuna ve ölçüm tekniğine bağlı olarak yanlış çıkabilir. Vertebra ve kalçada yaşla birlikte gelişen osteoartroz, osteofit, kırık, skolyoz, kifoz, aortadaki kalsifikasyonlar, safra kesesi taşları, protez varlığında kemik yoğunluğu ölçümleri olduğundan daha yüksek çıkabilir. Bu gibi vakalarda KBT kullanılması önerilmektedir (101). KBT, vertebral kemik kaybının belirlenmesinde ve tedavi monitorizasyonunda daha duyarlıdır. Gerçek hacimsel KMY ölçümünü sağlayan (mg/cm^3) tek yöntemdir. QUS ve pDXA taşınabilir cihazlar olduğu için toplu tarama programlarında kullanılabilirler; fakat kesin tanı için yeterli değildir. QUS ölçümü topuktan yapılır. Periferik DXA ölçümünde ise

“AccuDEXA” cihazı ile masaüstü DXA teknolojisi ile nondominant elin üçüncü parmak orta falanksının KMY ölçümü yapılır (102).

2.2.5 Osteoporoz Taraması

Osteoporoz, asemptomatik seyreden ve kendini sadece kırık ile gösteren bir hastalık olması sebebi ile taraması yapılmalıdır.

Tablo 2.3. Osteoporoz tarama endikasyonları (103)

65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü bütün erkekler

65 yaş altı kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler ise aşağıdaki risk faktörlerinin varlığında:

Frajlite kırığı

Üç aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün glukokortikoid kullanımı

Sigara

Artmış alkol tüketimi

Düşük beden kitle indeksi (<20 kg/m²) veya fazla kilo kaybı

Romatoid artrit

Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü

Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü

Direk grafilerde kırık varlığı

50 yaş altı kadın ve erkeklerde ise yukarıdaki risk faktörlerine ek olarak hipogonadizm, erken menapoz ve sekonder osteoporoz nedenleri varsa KMY ölçümü önerilmelidir (103). Tedavi almayan 70 yaş üzeri erkek ve postmenapozal kadınlarda 2 yılda bir KMY ölçümü tekrarlanmalıdır. Tedavi alan hastalarda yılda bir çekim yapılmalıdır. Teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir, glukokortikoid kullanımı olanlarda ve sekonder osteoporozu olanlarda 6 ayda bir çekim yapılmalıdır (104).

2.2.6 Vertebral Görüntüleme

Vertebral kırıklar yaşlılarda çok sık görülür fakat akut semptomlar meydana getirmez. Bu sebeplerden dolayı bazı durumlarda vertebral görüntüleme yapılmalıdır. Vertebralar lateral torasik ve lomber vertebra direkt grafileri ile veya çoğu modern DXA cihazında var olan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment,

VFA) yöntemi ile incelenmelidir. Tek vertebra kırığı olması daha sonradan kalça kırığı riskini 5 kat, diğer kırık risklerini ise 2-3 kat artırır (97).

Tablo 2.4. Vertebral görüntüleme endikasyonları (97)

Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.0 olan tüm 70 yaş üstü kadınlar ve 80 yaş üstü erkekler

Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.5 olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler

Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkeklerde spesifik risk faktörleri varsa:

Düşük travmalı kırık öyküsü

Boy kısalması (o anki yaş ile 20 yaş arasındaki farkın 4 cm'den fazla olması)

Takipte saptanan boy kısalması (2 cm)

Yakın zamanda ya da halen glukokortikoid tedavi alınması

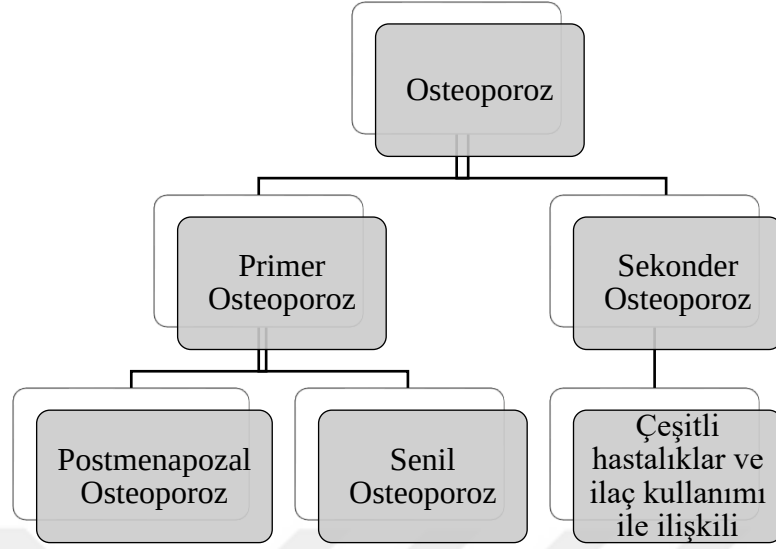
2.2.7 Osteoporoz Sınıflandırması

Osteoporoz geçmişten günümüze yaş, lokalizasyon, tutulan kemik doku ve etyolojiye göre olmak üzere Tablo 2.5'te görüldüğü gibi farklı şekillerde sınıflandırılmıştır (105).

Tablo 2.5. Osteoporoz sınıflandırması

Yaşa göre	Juvenil osteoporoz Erişkin osteoporoz Senil osteoporoz
Lokalizasyona göre	Genel osteoporoz Bölgesel osteoporoz
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler osteoporoz Kortikal osteoporoz
Etyolojiye göre	Primer osteoporoz Sekonder osteoporoz
Histolojik görünüme göre	Hızlı döngülü osteoporoz Yavaş döngülü osteoporoz

Etyolojiye göre sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır, primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılmaktadır.



Şekil 2.1. Etyolojiye göre osteoporoz sınıflaması

2.2.7.1. Primer Osteoporoz

Primer osteoporoz ikiye ayrılır:

1. Tip 1 Osteoporoz (İnvolusyonel osteoporoz Tip 1): Menapoz sonrası dönemde östrojen eksikliğine bağlı oluşan trabeküler kemik kaybı sebebi ile oluşur. Postmenapozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

2. Tip 2 Osteoporoz (İnvolusyonel osteoporoz Tip 2): Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinsiyette yaşa bağlı kaybını ifade eder. Primer osteoporoz da erkek kadın oranı 4 / 5,7'dir.

2.2.7.2. Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporoz Tablo 2.6.'da gösterildiği üzere çeşitli hastalıkların seyrinde veya ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkar. Erkek hastalarda daha sık görülür.

Tablo 2.6. Sekonder osteoporoz nedenleri (97)

Yaşam tarzı ile ilgili durumlar	Endokrinolojik patolojiler	İlaçlar
✓ Sigara kullanımı ✓ İmmobilizasyon ✓ Düşük kalsiyum alımı ✓ Fazla tuz kullanımı ✓ Yetersiz fizik aktivite ✓ Fazla vitamin A alımı ✓ Vitamin D eksikliği ✓ Sık düşmeler ✓ Zayıflık ✓ Alkol alımı	✓ Cushing sendromu ✓ Diyabetes mellitus ✓ Hiperparatiroidi ✓ Hipogonadizm ✓ Androjen insensivitesi ✓ Anoreksiya nervoza ✓ Atletik amenore ✓ Hiperprolaktinemi ✓ Panhipopituatirizm ✓ Erken menapoz	✓ Aromataz İnhibitörleri ✓ Antikonvülzan ✓ Kemoterapötikler ✓ GNRH Agonistleri ✓ Glukokortikoidler ✓ Depo Medroksiprogesteron ✓ Alüminyum ✓ Barbütiratlar ✓ Antikoagulanlar ✓ Lityum
Genetik hastalıklar	✓ Turner ve Klinefelter sendromları	✓ Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
✓ Kistik Fibrozis ✓ Ehler Danlos Hastalığı ✓ Hemokromatozis ✓ Gikojen Depo Hastalığı ✓ Marfan Sendromu ✓ Homosistenüri ✓ Porfiria ✓ Hipofosfotezya	Gastrointestinal hastalıklar ✓ Çölyak Hastalığı ✓ Gastrik Bypass ✓ Gastrointestinal Cerrahi ✓ İnflamatuvar Barsak Hastalığı ✓ Malabsorpsiyon ✓ Pankreatik Hastalık ✓ Primer Biliyer Siroz.	✓ Tacrolimus ✓ Metotreksat ✓ Parenteral Beslenme ✓ Proton Pompa İnhibitörleri ✓ Siklosporin A ✓ Tamoksifen (Premenopozal) ✓ Tiazolidindion ✓ Tiroid Hormonu Fazlalığı
✓ Osteogenezis İmperfekta	Romatolojik ve otoimmün hastalıklar ✓ Ankilozan Spondilit ✓ Romatoid Artrit ✓ Sistemik Lupus Eritematozus	Diğer Hastalıklar ✓ Aids / Hıv ✓ Amiloidozis ✓ Kronik Metabolik Asidoz
✓ Menkes Steely Hastalığı ✓ Gaucher Hastalığı ✓ Relay-Day Sendromu	Nörolojik ve kas iskelet hastalıkları ✓ Epilepsi ✓ Multipl Skleroz ✓ Muskuler Distrofi ✓ Parkinson Hastalığı ✓ Spinal Kord Yaralanmaları ✓ İnme	✓ Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ✓ Konjestif Kalp Yetmezliği, ✓ Depresyon ✓ Böbrek Yetmezliği ✓ Hiperkalsiüri ✓ İdiopatik Skolyoz ✓ Post transplant kemik hastalığı ✓ Sarkoidoz
Hematolojik hastalıklar		
✓ Hemofili ✓ Lösemi ✓ Monoklonal Gamopatiler ✓ Lenfoma ✓ Multipl Myeloma ✓ Orak Hücreli Anemi ✓ Sistemik Mastositoz,		

2.2.8 Osteoporoz Laboratuvar Bulguları

Metabolik kemik hastalıklarının tanısında biyokimyasal testlerden faydalanır. Osteoporoz tanılı hastanın ilk değerlendirmesinde serum kalsiyum, fosfor, albümin, total protein, parathormon, 25-OH vitamin D, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamil transferaz (GGT), bilirubin, kreatinin, tam kan sayımı ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerine bakılmalıdır. Hiperkalsiüri varlığını dışlamak için 24 saatlik idrarda kalsiyum, sodyum ve kreatinin klirensi bakılmalıdır. Klinik şüpheye göre sekonder nedenlerin araştırılması için tiroid stimüle edici hormon (TSH), sedimentasyon, protein elektroforezi, serum triptaz, N-metilhistidin, prolaktin, kortizol, laktat dehidrogenaz (LDH), beta 2 mikroglobulin, anti gliadin antikor ve IGF-1 düzeyleri kontrol edilebilir (106).

2.2.9 Kemik Döngüsü Belirteçleri

Kemik döngüsü belirteçleri kemik remodelingi sırasında ortaya çıkan, serum ve idrarda tespit edilebilen ürünlerdir. Kemik yapımı ve yıkımı sırasında ortaya çıkanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Kemik formasyon belirteçleri; kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP), osteokalsin (OC), prokollajen Tip 1 N-terminal propeptid (P1NP), prokollajen Tip 1 C-terminal propeptid (P1CP)'dir.

Tip 1 kollajenin parçalanması sırasında oluşan kemik rezorpsiyon markerları; C-terminal telopeptid (CTX), N-terminal telopeptid (NTX) ve matriks metalloproteaz-tip I kollagen fragmanları (CTX matrix metalloproteaz)'dır. Tartrat dirençli asit fosfataz 5b (TRACP-5b); kollajenden üretilmeyen tek kemik rezorpsiyonu belirteçidir, osteoklastlardan salgılanır.

Tablo 2.7. Kemik döngüsü belirteçleri	
Kemik formasyon belirteçleri	Kemik rezorpsiyon belirteçleri
Kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP)	C-terminal telopeptid (CTX)
Osteokalsin (OC)	N-terminal telopeptid (NTX)
Prokollajen Tip 1 N-terminal propeptid (P1NP)	CTX matrix metalloproteaz
Prokollajen Tip 1 C-terminal propeptid (P1CP)	Piridinolin, deoksipiridinolin
	Tartrat dirençli asit fosfataz 5b (TRACP-5b)

Kemik döngüsü belirteçlerinin kullanımı; kemik kaybını değerlendirmede, kırık riskini belirlemede, tedavi monitorizasyonunda, metastatik kemik hastalıklarının tanısında ve prognozunun belirlenmesinde önerilmektedir (107).

Kemik formasyon belirteçlerini etkileyen faktörler aşağıda belirtilmiştir:

- Yaş: Her iki cinsiyette de yaş ile birlikte artış gösterir.
- Menapoz durumu: Son menstruel siklustan birkaç ay sonrasında artış gösterirler.
- Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.
- Kırık: Kırık oluşumundan 2-12 hafta arasında maksimum düzeye ulaşırlar ve 52 haftaya kadar yüksek kalabilirler.
- Gebelik ve laktasyon: Gebelikte artar ve 3. trimesterde en yüksek seviyelerine ulaşırlar, postpartum yükselik devam eder.
- İlaçlar: Kortikosteroid, antikonvulsan, heparin, GnRH agonisti kullanımından etkilenirler. Glukokortikoid kullanımı ile azalırken antikonvulsan kullanımı ile artış gösterirler.
- Sistemik hastalıklar: Tiroid hastalığı, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı gibi durumlarda serum düzeyleri değişkenlik gösterir.
- İmmobilite: Kemik formasyon belirteçleri azalır, kemik rezorpsiyon belirteçleri artar.
- Sirkadiyen ritm: Sabah saatlerinde yüksek, akşam saatlerinde düşük saptanır.
- Açlık durumu: CTX'i etkilediği gösterilmiştir. Yemekten sonra serum CTX düzeyinin %20 oranında azaldığı saptanmıştır.
- Egzersiz: Egzersizin tipine ve kişinin yaşına göre değişkenlik gösterir.
- Menstruasyon: Luteal fazda kemik yıkımında azalma ve yapımında artış meydana gelir.

Coğrafya, etnik köken, oral kontraseptif kullanımı ve diyetin kemik döngüsü belirteçlerinin düzeyini etkilemediği görülmüştür (5).

2.2.9.1 Kemik Formasyon Belirteçleri

2.2.9.1.1 Kemik spesifik alkalen fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP) birçok doku hücresinde bulunan membran bağımlı bir enzimdir. Karaciğer, dalak, böbrek, plasenta, bağırsak ve kemik kaynaklı izoformları mevcuttur. B-ALP mezenkimal hücrelerden osteoblast diferansiyasyonu sırasında salgılanan kemik formasyonunu ile yakından ilişkili formudur. Kemik matriks oluşumunda ve mineralizasyonunda rol alır. Kemik mineralizasyon inhibitörü olan pirofosfatı azaltır (8). Yetişkinlerde serumda bulunan ALP'nin % 50'si karaciğer (karaciğer fonksiyonları normal ise), % 50'si ise kemik kaynaklıdır. Çocuklarda ve adölesanlarda ise büyüme sebebi ile B-ALP % 90 oranında baskın olarak saptanmaktadır (107).

B-ALP, 24-48 saat süren uzun yarı ömre sahiptir. Bu sayede numune stabilitesi korunmaktadır. Sirkadiyen varyasyon göstermemektedir. Renal hastalıkta serum düzeyi değişmemektedir (108). Karaciğer hastalığı olanlarda, karaciğer izoenzimi olan formu ile % 15-20 düzeyinde çapraz reaksiyon göstermesi sebebi ile B-ALP seviyeleri yanlış yüksek çıkabilir.

2.2.9.1.2 Osteokalsin

Osteokalsin; osteoblast, odontoblast ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen hidroksiapatit bağlayıcı proteindir. Serum OC düzeyleri kemik formasyon hızı ile korele bulunmuştur (109).

Sirkadiyen ritme sahiptir. Sabah 04.00'da pik değerine ulaşmaktadır. Renal klirensten etkilenmektedir. Açlık-tokluk durumu ise serum düzeylerini değiştirmemektedir. Dondurulma-çözülme döngüleri ve hemoliz ile serum konsantrasyonları azalmaktadır. Serumda hızlı bir şekilde protein fragmanlarına parçalandığı için stabil değildir.

Ölçen testlerin değişkenliği %10'dan azdır (110). Hem sağlam molekülü hem de büyük N-terminal fragmanını (N-MID, amino asitler 1-43) ölçen tetkikler, özellikle in vitro degradasyondan etkilenen yalnızca bozulmamış OC'yi saptayan tahlillere kıyasla daha stabil, sensitif ve tekrarlanabilir (109).

2.2.9.1.3 Tip 1 prokollajen N-terminal ve C-terminal propeptid

Tip 1 kollajen osteoblastlardan pre-prokollajen olarak sentezlenir. Prokollajen olarak ekstraselüler alana salınır. Ekstraselüler alanda aminoterminal ucundan parçalanması sonucu PINP, karboksiterminal ucundan parçalanması sonucu P1CP ortaya çıkar. P1CP, mannoz reseptörü; PINP, çöpçü reseptörleri aracılığı ile karaciğer retiküloendotelial sistemi tarafından temizlenir. Mannoze reseptörü üzerine tiroid ve büyüme hormonlarının etkisi olması sebebi ile yorumlanması daha zor olduğu için P1CP kemik formasyon belirteci olarak tercih edilmez. PINP kullanılmaktadır.

Serum PINP değerleri gün içerisinde düşük varyasyon gösterir. Oda ısısında stabilitesi yüksektir. Açlık-tokluk durumundan etkilenmez. Renal klirens düşüklüğünde serum seviyeleri değişmez. Vücut ısısında (37 derece) trimerik formda dolaşıma salınır ve hızla monomerik forma dönüşür (111).

2.2.9.2 Kemik rezorpsiyon markerları

2.2.9.2.1 Tip 1 kollajen aminoterminal telopeptid (NTX)

N-terminal telopeptid, osteoklastik kemik rezorpsiyonu sırasında tip 1 kollajenin yıkılması ile oluşur. N-terminal epitopuna uygun bir monoklonal antikor kullanılarak yapılan immünolojik testler ile serum ve idrarda ölçümü yapılabilir (112).

İdrar NTX ölçümü, antirezorptif tedavilerin sağladığı değişiklikleri saptanmada serum NTX ölçümüne göre daha duyarlıdır. NTX fragmanları idrarda günlerce stabil kalabilir ve -20 derecede yıllarca saptanabilir. Sirkadiyen varyasyon % 20 oranında görülmektedir. Diyetin serum düzeylerine etkisi yoktur (113). Ölçümlerin sirkadiyen ritimden etkilenmemesi için 24 saatlik idrarda NTX ölçümü önerilmektedir (112). Kreatin klirensi ölçüm sonuçlarını etkiler.

2.2.9.2.2 Tip 1 kollajen karboksiterminal telopeptid (CTX)

CTX, alfa 1 tip 1 kollajenin karboksiterminal ucundan oluşan bir oktapeptittir. Tip I kollajenin CTX-alfa 1 zinciri, yaşa bağlı bir süreç olan b-izomerizasyon ve rasemizasyona uğrar.

İdrar ve serum CTX düzeyleri arasındaki korelasyon iyidir. Serum ölçümleri idrar toplanmasını gerektirmediğinden ve kreatin klirensinden etkilenmediğinden daha çok tercih edilir (114). Sirkadiyen ritm gösterir. Sabah erken saatlerde pik yapar. Gıda

alımı ile serum düzeyleri azalır (115). Bu sebeple ölçümlerin sabah erken ve aç karna alınan numunelerden yapılması gerekmektedir.

2.2.9.2.3 Piridinolin ve deokspiridinolin

Pridinolinler, kemik ve kıkırdak dokuda bulunan, tip 1 kollajenin parçalanması sırasında oluşan lizin-hidroksilizin rezidüleri arasındaki çapraz bağlardır. Deokspiridinolin ise daha çok kemikte bulunur ve piridinoline göre daha spesifik bir kemik rezorpsiyon markerıdır.

Piridinolin ve deokspiridinolinlerin ölçümü 24 saatlik idrarda yapılmalıdır. Böbrek ve karaciğerden metabolize olurlar. Bu yüzden böbrek ve karaciğer hastalıklarında serum düzeyleri değişir. Her ikisinde de sirkadiyen varyasyon görülür (4).

2.2.9.2.4 Tartrat rezistan asit fosfataz

TRACP-5b, tip 1 kollajeni parçalamak için osteoklastlar tarafından salgılanan bir lizozomal enzimdir. Vücudun pek çok yerinde asit fosfatazlar bulunur; fakat 5b izoformu kemikte baskın olarak bulunmaktadır.

TRACP-5b dışındaki diğer kemik rezorpsiyon markerları tip 1 kollajenin parçalanması sırasında ortaya çıkar. TRACP-5b ise osteoklast aktivitesini yansıtmaması açısından önemlidir (116). Böbrek fonksiyonlarından etkilenmeyen tek kemik rezorpsiyon belirtecidir.

TRACP-5b örnekleri oda ısısında stabilite göstermezler. Diüurnal varyasyondan etkilenirler. Egzersiz, serum seviyelerini artırır (117).

2.2.9.3 Kemik döngüsünün yeni belirteçleri

Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF)/ Enternasyonal Klinik Kimyagerler Federasyonu mevcut biyokimyasal belirteçler arasında P1NP'yi formasyon ve serum CTX'i rezorpsiyon referans belirteçleri olarak önermiştir. Mevcut biyokimyasal belirteçlerin bir takım dezavantajları mevcuttur:

- Tip 1 kollajen kemik dokuya özgül değildir.
- İskeletin farklı bölgelerinin metabolik aktivitesini tam yansıtmayabilir.
- Kemikte en çok bulunan hücre olan osteositlerin aktivitesini göstermezler.

- Hepsi protein bazlı belirteçlerdir fakat dolaşımdaki miRNA erken biyobelirteç olarak daha değerli olabilir.

Osteoporozlu hastada kemik metabolizmasını anlamak için kullanılabilecek olan yeni belirteçler son çalışmalarda tanımlanmıştır (118), bunlar:

1. Non kollajenöz protein: Periostin
2. Osteoklastik enzim: Katepsin K
3. Düzenleyici moleküller: OPG, RANKL, Dickkopf-1 (DKK-1), Sklerostin, Sfingosin 1-fosfat
4. Hormonlar: FGF-23, Klotho
5. Nonprotein belirteç: miRNAs

2.2.10 Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisinin temel amacı kırıkları önleyebilmektir. Kalça T skorunda her 1 SD azalma hastanın kırık riskinde 2-3 kat artış oluşturmaktadır. Bu sebeple kemik mineral yoğunluğu ölçümü 65 yaş üstü kadınlara ve 70 yaş üstü erkeklere uygulanmalıdır. Daha önceden belirtilen ek risk faktörleri varlığında ise daha erken yaşlarda tarama yapılmalıdır.

Tablo 2.8. Uluslararası Osteoporoz Vakfı'na göre farmakolojik tedavi başlama endikasyonları (119)

Hastanın daha önceden vertebra veya kalça kırığı geçirmiş olması

T skorunun -2.5 SD'den düşük olması

T skoru -1 ve -2.5 aralığında olması ve FRAX'a göre 10 yıllık kalça kırık riskinin % 3'ten fazla veya majör osteoporotik kırık riskinin % 20'den fazla olması gerekmektedir.

İngiltere Ulusal Osteoporoz Kılavuz Grubu'na göre daha önce kırık öyküsü olan hastalarda, risk faktörü varsa, KMY ölçümüne bakılmaksızın FRAX skorlamasına göre yüksek riskin bulunması durumunda tedavi başlanabilir. Kanada Osteoporoz Bilimsel Dayanışma Konseyi önerilerine göre hastaların daha önce kalça, vertebra veya çoklu kırığı olması, vertebra veya kalça T skoru -2.5'un altında olması, Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada risk değerlendirme aracına göre 10 yıllık

majör osteoporotik kırık riskinin % 20’den fazla görülmesi durumlarında tedavi başlanabilir (120).

2.2.10.1 Nonfarmakolojik tedavi

2.2.10.1.1 Fiziksel aktivite ve modifiye edilebilir risk faktörleri

İzometrik direnç ve ağırlık kaldırma egzersizleri kas kütesini arttırarak kemik mineral yoğunluğunu geçici olarak arttırabilir. Yaş ile birlikte düşme ve düşme sonrası kırık oranları artar. Yoga, tai chi gibi egzersiz ve denge programlarının düzenli yapılması kas tonusu arttırır ve düşme riskini, dolayısı ile kırık riskini azaltır. Haftada 3-4 gün 30-40 dk yürüyüş ve ek olarak birkaç dakika postür egzersizi yapılması önerilmektedir (106).

Ev içinin düşmeyi engelleyici şekilde dizayn edilmesi önemlidir. Halılar kaymayı önleyecek şekilde tespit edilmelidir. Banyoda ve merdivenlerde trabzanlar kullanılmalıdır. Alçak ölçekli sağlam ayakkabılar giyilmelidir. Hastanın kullandığı antipsikotik ilaçların mümkünse kesilmesi gerekmektedir.

Sigara kemik mineral dansitesini azalttığı için bırakılması önerilmektedir. Alkol düşme riskini arttırdığı için bırakılmalıdır.

2.2.10.1.2 Yeterli Beslenme

Beden kitle indeksinin 20’nin altında olması osteoporoz için risk faktörüdür. Düşük kalorili diyet yapmak ve hızlı kilo vermek kemik kaybına sebep olmaktadır. Günlük 1-1.2 gr/kg/gün protein alımı önerilmektedir. Yeterli protein alımı kırık sonrası fonksiyonel iyileşmeye yardımcı olur. Hayvansal ve bitkisel proteinler dengeli olarak alınmalıdır. Kalsiyum açısından zengin besinler süt ürünleri, koyu yapraklı sebzeler, soya ürünleri, kuruyemiş ve meyve sularıdır.

2.2.10.1.3 Kalsiyum ve D vitamini

Yeterli kalsiyum ve D vitamini alınması kemik sağlığı açısından çok önemlidir. Kalsiyum açısından zengin besinler tüketilmelidir. Kalsiyum replasmanı için kalsiyum

karbonat ve kalsiyum sitrat preparatları kullanılabilir. Kalsiyum karbonat emilimi proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokörleri kullanımından etkilenir. Açlık durumu emilimini azaltır. Tek seferde 500 mg'dan fazla alımı önerilmemektedir; çünkü emilimi sağlanamaz. Kalsiyumun yanında kafein, soda ve yüksek protein alımının (>2 gr/kg/gün) önerilmesi, üriner kalsiyum atılımını azaltır ve intestinal kalsiyum emilimini artırır. Ek kalsiyum replasmanı hastanın diyetle alımı günlük 800 mg'dan az ise verilmelidir (98).

Vitamin D eksikliği, serum 25-OH vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasıdır. Vitamin D yetersizliği ise serum 25- OH vitamin D düzeyinin 21-29 ng/ml aralığında olmasıdır. Vitamin D'nin besinlerden alımı yeterli değildir, sentezlenmesi için güneş ışınlarına (UVB) maruziyet gerekmektedir. Güneş koruyucu kullananlarda ve yaşlılarda yeterli sentez gerçekleştirilememektedir. Kolekalsiferol (D₃) ve ergokalsiferol (D₂) vitamin D replasmanı için kullanılabilir. Kolekalsiferol daha etkili olması sebebi daha sık kullanılmaktadır. Vitamin D eksikliği (25-OH vitamin D<20 ng/ml) tedavisinde haftada 50000 IU D vitamini oral olarak 8 hafta boyunca verilmeli ve sonrasında günlük 800-1500 IU dozunda idame tedaviye devam edilmelidir. Postmenapozal kadınlarda besinlerle ve farmakolojik olarak toplamda 800-1200 mg kalsiyum alımı ve 800-1500 IU D vitamini beraber alımı önerilmektedir. Serum D vitamini düzeylerini 30-50 ng/ml aralığında tutmak gerekmektedir. Günlük verilebilecek maksimum D vitamini dozu 4000 IU'dur. Kalsiyum ve D vitaminin önerilen dozlardan fazla alınması nefrolitiazis riskini artırır (98, 121).

2.2.10.2 Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi, antirezorptif ve anabolik ajanlar olmak üzere iki gruptan oluşur. Antirezorptif ajanlar, osteoklast aktivitelerini baskımlarken; anabolik ajanlar, osteoblastik aktiviteyi uyarırlar.

2.2.9.10.1 Antirezorptif tedavi ajanları

- **Östrojen ve selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler)**

Fuller Albright'ın 1940'ta yaptığı çalışmalar, kadınlarda östrojenin kemik metabolizması üzerine etkilerini ortaya koymuştur. Daha sonra erkeklerde de benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Östrojen preparatları, osteoblast, osteoklast ve osteositler üzerine doğrudan etki ederek kemik oluşumunu sağlar ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. The Women's Health Initiative (WHI) çalışmasına 50-79 yaşları arasında 16678 postmenapozal kadın alınmış ve östrojen etki, yan etki profili tanımlanmıştır. WHI çalışmasında östrojen tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu arttırmasının yanında; kalça, vertebral ve nonvertebral yeni kırık insidansını %24 oranında azalttığı saptanmıştır (122, 123). Östrojen kullanımının; meme kanseri, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay gibi ciddi yan etkilerinin olması sebebi ile birinci basamak tedavide kullanımından uzaklaşmıştır (97).

Postmenapozal semptomlar için düşük doz konjuge östrojenler kısa süreli olarak kullanılmaktadır. Progesteron ile kombine edilmiş transdermal östrojen (0.05-0,10 mg/gün) osteoporozdan korunma ve tedavide kullanılabilir; fakat tromboembolik yan etkilerinden çekinilmektedir. Ultra düşük doz östrojenin (0.014 mg/gün) uterin hiperplaziye neden olmadan KMY'nu arttırdığı gösterilmiş ve FDA tarafından osteoporozdan koruyucu etkisi sebebi ile kullanımı onaylanmıştır; fakat kırıkları önleyici etkisi bulunmamaktadır (124). Bu nedenle östrojen bazlı tedaviler uzun dönem kullanım açısından uygun değildir.

SERM'ler östrojen reseptörlerini aktive ederler. Meme ve uterusu östrojen reseptör antagonisti, kemikte ise östrojen reseptör agonisti gibi davranırlar (125). Raloksifen, osteoporoz önlenmesi ve tedavisinde kullanılan FDA onaylı bir selektif östrojen reseptör modölatörüdür. Kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Vertebra KMY'nu hafif düzeyde arttırır ve vertebral kırık riskini %30 azaltır. Kalça ve vertebra dışı kırıklara etkisi yoktur (126). Uzun süreli raloksifen kullanımı meme kanseri riskini azaltırken, sıcak basması ve tromboembolik olay riskini arttırır (127). Diğer bir SERM olan bazedoksifenin östrojen ile kombine kullanımı sıcak basmalarını azaltır ve KMY'nu korur. Sıcak basmaları ve osteoporozun önlenmesi için FDA onayı almıştır.

Fakat WHI çalışmasındaki östrojen yan etkileri sebebi ile kullanımından kaçınılmaktadır.

- **Kalsitonin**

Kalsitonin, insan ve hayvan çalışmalarındaki bulgulara dayanarak osteoporoz tedavi ve önlenmesi için geliştirilmiştir (128). İnsan ve somon kalsitonin formları benzer etkinliğe sahiptir ve osteoporozda kullanım için onaylanmıştır. Kalsitonin, diğer tedavi ajanlarına göre kırık riskini daha az engellemektedir. Uzun süreli kullanımı ile kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir (129). Bu dezavantajları nedeni ile osteoporoz tedavisinde kalsitonin kullanımından uzaklaşmıştır.

- **Bifosfonatlar**

Bifosfanatlar, günümüzde osteoporoz tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlardır. Bifosfonatlar doğada yaygın olarak bulunan pirofosfat bileşiklerinin kimyasal olarak kararlı analoglarıdır. Daha önceden petrol, gübre ve tekstil endüstrisinde korozyon önleyici olarak kullanılırken, kalsifikasyonu ve kemik rezorpsiyonunu engellediğı bulunmuştur.

Bifosfonatların kinik kullanımından yıllar sonra etki mekanizması tanımlanmıştır. Bifosfonatlar farnesil pirofosfat sentaz enzim innhibisyonu ile etki etmektedir (130). Bu enzim osteoklast canlılığı ve işlevi için gerekli olan guanizin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonu için kullanılan izoprenoid lipidlerin üretimini sağlamaktadır.

Kemik remodelingini inhibe ederler ve kırık riskini azaltırlar. Bifosfonat kullanımı ile vertebra kırıkları % 40-70, kalça kırıkları % 40-50 oranında azalır.

Hafif hipokalsemi ve nadiren kas ağrısı yapabilirler. Atipik femur kırıkları nadir görülen, ciddi yan etkileri arasındadır. Subtrokanterik bölgede, transvers kesitte, fokal lateral kortikal kalınlaşma gösteren, minimal travma ile ortaya çıkabilen ve bilateral olabilen atipik morfolojiye sahip kırıklardır. Çene osteonekrozu yapabilir (131, 132).

Bifosfonatlar böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Risedronat ve ibandronat GFR 30 ml/dk'nın altında, alendrostat ve zoledronik asit GFR 35 ml/dk'nın altında kullanılmamalıdır (133). D vitamini düşüklüğü olan kişilerde bifosfonat kullanımı semptomatik hipokalsemiye yol açabileceği için önerilmemektedir. Öncelikle D vitamini normal sınırlara çekilmeli ve sonrasında bifosfonat tedavisi başlanmalıdır (120).

Oral bifosfonatların gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır. Bu yüzden bol su ile aç karna alınması, alındıktan sonra 30-60 dk dik pozisyonda durulması gerekmektedir. Bu süre zarfında başka ilaç alınmamalı ve yeme içme olmamalıdır. Bu şekilde yan etkileri en aza indirilebilir. Sadece geç salınlımlı risedronat tedavisi kahvaltıdan sonra alınabilir (134). Akalazya, özefageal striktür, dismotilite gibi özefageal hastalığı olanlarda oral bifosfonatlar kullanılmamalıdır (135).

Oral bifosfonatlara hasta uyumu düşüktür. İlaç başlanan hastaların %60'dan fazlasının bir yıl sonra ilacı kestiği düşünülmektedir (136). İbandronik asit ve zoledronik asit intravenöz verilen bifosfonatlardır. Düşük KMY ve/veya vertebral kırığı olan kadınların alındığı randomize bir çalışmada yılda 1 defa, 15 dakikayı geçecek şekilde yapılan 5 mg zoledronik asit intravenöz infüzyonunun vertebral kırık riskini % 70, kalça kırık riskini % 41, non vertebral kırık riskini ise % 25 azalttığı saptanmıştır (137). Zoledronik asit infüzyonunda sonra 3 güne kadar, hastaların 1/3'ünde grip benzeri semptomların görüldüğü akut faz reaksiyonu gelişir. Zoledronik asitin yanında asetaminofen uygulaması bu reaksiyonun görülme sıklığını % 50 oranında azaltırken, semptomların şiddetini de azaltır (138). Bazı çalışmalarda artmış atrial fibrilasyon riski olduğu saptanmıştır (137, 139). Bifosfonat kullanımına 5 yıl devam edilmesi sonrasında ilaç tatili önerilmektedir.

- **Denosumab**

Denosumab, 2000 yılından sonra kemik fizyopatolojinin detaylarının anlaşılması ile bulunmuş, osteoporoz tedavisinde kullanılan ilk biyolojik tedavidir. Fetal rat bağırsağından DNA sekansı üretilmiştir. TNF reseptör super ailesi ile homoloji gösteren bu DNA sekansını overekspere eden transgenik ratlarda, kemik kütlesinin arttığı görülmüş ve bu sekans Lantinede kemik koruması anlamına gelen

osteoprotogerin olarak isimlendirilmiştir (28). Osteoprotogerin inhibisyonu yapılan ratlarda şiddetli osteoporoz ve arteriyel kalsifikasyon olduğu görülmüştür (140). Kemik biyolojisindeki bu çalışmalar osteoklast aktivasyonunu sağlayan RANKL'ın tanımlanmasını sağlamıştır. RANKL insan monoklonal antikoru olarak geliştirilen denosumab osteoporoz tedavisinde antirezorptif tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. RANKL'a bağlanarak osteoklast diferansiyasyonunu azaltır ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. FREEDOM çalışmasına göre denosumab tedavisi ile vertebral kırıklarda %68, kalça kırıklarında ise %40 azalma sağlandığı bulunmuştur (141).

Bifosfonatlardan farklı olarak renal disfonksiyonu olan hastalarda da kullanılabilirler. Atipik femur kırıkları ve çene osteonekrozu nadiren görülen ciddi yan etkilerindendir. Denosumab, 6 ayda 1 subkutan enjeksiyon şeklinde 60 mg yapılmaktadır.

2.2.10.2.2 Anabolik tedavi ajanları

- **Teriparatid**

Fuller Albright, kronik hiperparatiroidizmin kemik rezorpsiyonunda neden olduğunu gözlemlemiştir (142). Daha sonrasında ise kemik formasyonunu da arttırdığı anlaşılmıştır. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, aralıklı olarak paratiroid hormona maruz kalmanın kemik formasyonunu, rezorpsiyondan daha fazla arttırdığı görülmüştür (143). Aralıklı paratiroid hormonun kemik üzerine anabolik etkilerinin karşısında devamlı paratiroid hormon maruziyetinin osteoporoza neden olmasının patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Teriparatid paratiroid hormon analogudur. Teriparatid kullanımı vertebra kırığını % 65, vertebra dışı kırığı % 53 oranında azaltır (144). Teriparatidin 20 µg/gün dozunda kullanımı önerilmektedir. 24 aydan daha uzun kullanılması önerilmemektedir; çünkü hayvan deneylerinde osteosarkom riskini arttırdığı görülmüştür (145). İnsan çalışmalarında ise normal popülasyona göre artış saptanmamıştır (146). Teriparatidin kemik metabolizması üzerindeki anabolik etkileri ilaç kesilmesinin ardından hızla kaybolmaktadır. Teriparatidin 24 aylık tedavi süresi bittiğinde osteoporoz tedavisi kesilmemeli, antirezorptif ajan ile devam edilmelidir (147).

Abaloparatid de bir paratiroid hormon analogudur ve osteoporoz tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır.

2.2.10.2.3 Anabolik -antirezortif etki gösteren yeni ajanlar

- **Sklerostin inhibitörleri**

Sklerostozis ve Van Buchem hastalıklarında sklerostin disfonksiyonu mevcuttur ve artmış kemik kütlesi saptanmıştır. Preklinik çalışmalarla sklerostin yokluğunun veya monoklonal antikorlar ile inhibisyonunun kemik formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Romasozumab (AMG-785) ve BPS-804 geliştirilmiş sklerostin antikorlarıdır. Postmenapozal 419 kadının katıldığı bir faz 2 çalışmasında romosozumab verilen hastalar ile plasebo, alendronat ve teriparatid verilen hastalar karşılaştırılmıştır. Romosozumab verilen hasta grubunda diğer tedaviler verilen hasta grubuna göre vertebrada % 11.3, total kalçada ise % 4.1 oranında daha fazla KMY artışı izlenmiştir. Romosozumab kemik formasyon belirteçlerini arttırmış; kemik rezorpsiyon belirteçlerini azaltmıştır. Tedavinin kesilmesinin ardından ise etkileri hızla gerilemiştir (148). Bir faz 3 çalışması olan FRAME çalışmasında 7180 postmenapozal kadın çalışmaya alınmıştır. 12 ay boyunca ayda 1 defa, 210 mg romosozumab verilen hastalar ile 12 ay boyunca plasebo verilen hastalar karşılaştırılmıştır. Devamında her iki gruba da denosumab tedavisi devam edilmiştir. 12 ay sonra romosozumab alan hastalarda yeni vertebral kırık riski %73 oranında azalmıştır. İlave 12 aylık denosumab tedavisinden sonra ise romosozumab alan hasta grubunda yeni vertebral kırık riski %75 azalmıştır (149). Fakat klinik kırıkların % 85'inden fazlasını oluşturan non vertebral kırık riskinde azalma saptanmamıştır.

Romosozumab etkilerinin çoğu ilk 3 ayda ortaya çıkmaktadır. Aralıklı kısa süreli romasozumab tedavisinin 12 aylık tedavi kadar etkili olabileceği düşünülmektedir. Enjeksiyona bağlı lokal yan etkiler görülebilmektedir. Nadiren çene nekrozu ve atipik femur fraktürü gelişen vakalar bildirilmiştir. ARCH çalışmasında göre alendronata göre daha fazla kardiyovasküler olay ile ilişkili bulunmuştur (150).

- **Katepsin K inhibitörleri**

Katepsin K enzimi kemik matriks proteinlerini parçalamak için osteoklastlardan salgılanır. Katepsin K inhibisyonu ile osteoklastların rezorptif aktivitesi azalır. Osteoklast canlılığında bir azalma olmaz ve osteoblastlara parakrin sinyal göndermeye devam ederler. Selektif inhibisyon sayesinde osteoblast aktivitesi sağlam kalır (151).

Odanacatip, bir Katepsin K inhibitörüdür. Oral yol ile haftada bir defa 50 mg dozunda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda postmenapozal kadınlarda kemik formasyon belirteçlerini arttırdığı, kemik rezorpsiyon belirteçlerini azalttığı ve vertebral KMY'nu düzenli olarak arttırdığı saptanmıştır (152). LOFT çalışmasına göre odanacatip tedavisi yeni ve kötüleşen morfometrik vertebral kırık riskini % 54, klinik vertebral kırık riskini % 72, klinik kalça kırık riskini % 47 ve klinik nonvertebral kırık riskini % 23 oranlarında azaltır (153).

Yan etkileri arasında morfea benzeri cilt döküntüleri, atipik femur kırıkları ve serebrovasküler olaylar görülebilir.

Tablo 2.9. Osteoporoz tedavi ajanları kullanım dozları

Antirezorptif ajanlar		
Bifosfonatlar	Alendronat	İbandronat
	10 mg po günlük	2.5 mg po günlük
	70 mg po haftalık	150 mg po aylık
		3 mg iv 3 ayda 1
	Risedronat	Zoledronik asit
	5 mg po günlük	5 mg iv yılda 1
	35 mg po haftalık	
	150 mg po aylık	
Raloksifen	60 mg po günlük	
Kalsitonin	200 IU intranazal günde 1 kere	
	100 IU sc gün aşırı	
Denosumab	60 mg sc 6 ayda 1	
Anabolik ajanlar		
Teriparatid	20 µg sc günlük	
Abolaparitid	80 µg sc aylık	
Yeni ajanlar		
Romozosumab	210 mg sc aylık	
Odacanib	50 mg po haftalık	

2.2.9.3 Osteoporoz hastasında tedavi monitorizasyonu

Bifosfonatlar kemik dokuda birikim göstermeleri sebebi ile ilacın kesilmesinden sonra bile antirezorptif etkileri devam etmektedir. Bifosfonat tedavisini 5 yıl boyunca (iv zoledronik asit için bu süre 3 yıldır) almış; stabil KMY ölçümü olan, daha önce kırığı olmayan ve kırık riski düşük olan hastalarda bifosfonat tatili düşünülebilir. Bifosfanat tatili boyunca hastanın KMY ve kırık riski takip edilmelidir. Eğer hastanın eski kırık öyküsü, ileri yaş, yüksek kırılabilirlik ve düşme ihtimali mevcut ise bifosfonat tedavisine 6-10 yıla kadar devam edilebilir. Zoledronik asit tedavisi ise maksimum 6 yıla kadar devam edilebilir. Yarar zarar oranı 10 yılı aşan tedavi için bilinmemektedir. İlaç tatili verilmiş yüksek riskli hastalarda teriparatid veya raloksifen tedavisi kullanılabilir (121).

European Calcified Tissue Society önerilerine göre denosumab tedavisine 5 yıl devam etmenin ardından hasta tekrar değerlendirilmeli ve yüksek risk görülüyorsa tedavi 10 yıla tamamlanmalıdır. Alternatif başka bir tedaviye de geçilebilir. 5 yıl denosumab tedavisi almış düşük riskli hastalarda ise denosumab tedavisi kesilmesinin ardından bifosfonat tedavi başlanması önerilir. Bu sayede rebound kemik turnover artışının engellenmesi hedeflenir (154).

Teriparatid tedavisi 2 yıldan uzun verilmemelidir. Teriparatid tedavisinin ardından antirezorptif tedaviye devam edilmesi KMY üzerine olumlu etkileri nedeni ile önerilmektedir (155).

Osteoporozlu hastalarda tedavi takibi vertebra ve kalça KMY ölçümleri ile yapılır. Tedavi alan hastalarda yılda 1, teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda 1 KMY ölçümü yapılmalıdır. Kemik mineral yoğunluğunun değişmemesi veya artması beklenmektedir. Tedavi almayan postmenapozal kadınlarda ise 2 yılda 1 KMY ölçümü ile osteoporoz taraması yapılmalıdır.

Osteoporoz tedavisi takibinde kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri de KMY ölçümünü tamamlayacak şekilde kullanılabilir. Kemik döngüsü belirteçleri osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanlara hızlı cevap verirler. Bu cevap yeni ilaç geliştirme, tedavi süresi ve doz uygulama sıklığı hakkında bilgi verir. Kemik döngüsü belirteçlerindeki değişme, günler veya haftalar içerisinde meydana gelir. KMY'ndaki

değişiklik ise aylar, yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Tedavi yanıtının takibinde kemik döngüsü belirteçleri KMY ölçümüne göre daha erken yanıt verir. Bifosfonat kullanımı ile kemik döngü belirteçlerinin değişimi %50 oranlarında olurken, KMY değişimi %5 oranlarında olmaktadır (5).

Yılda bir defa hastaların boyu ölçülmeli ve 2 cm'den fazla boy kısalması olanlara vertebral görüntüleme yapılmalıdır.

2.3 PREPTİN

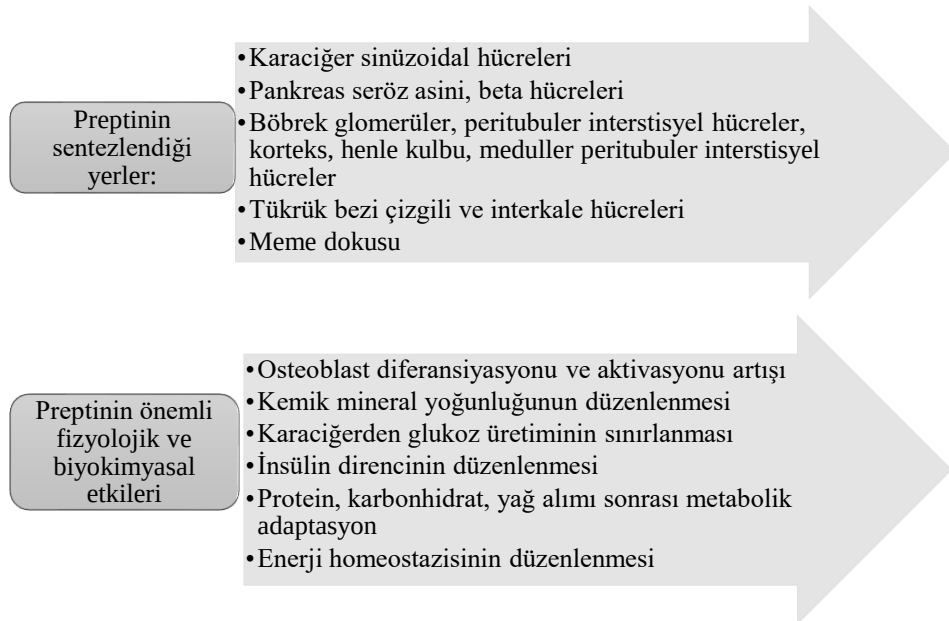
Growht hormon (GH) ve insülin like growht faktör (IGF) aksı; kas, kemik ve kıkırdak doku dahil olmak üzere pek çok dokunun büyümesini destekleyen önemli bir hormon grubudur. GH, ön hipofizden salgınır. Hipotalamustan salgılanan growht hormon releasing hormon (GHRH) ve somatostatin (SS) ile düzenlenir. Pulsatil salınımı mevcuttur. GH metabolik etkilerinin büyük bir kısmına mediatörü olan IGF-I aracılık eder. GH, reseptörüne bağlandıktan sonra IGF-I ekspresyonunu uyarır. IGF-I; otokrin, parakrin ve endokrin yollar aracılığı ile antiapoptotik ve proliferatif etkilerini gösterir. Dolaşımdaki IGF-1'in çoğunluğu karaciğerden salgınır. IGF-I, GHRH salınımını azaltır ve SS salınımını artırır, böylece GH-IGF-I aksı negatif feedback mekanizması ile düzenlenmiş olur (156, 157).

IGF-II (somatomedin A) ise IGF-I'in aksine GH tarafından regüle edilmez (158). IGF-II'nin de dolaşımdaki esas kaynağı karaciğerdir; fakat tükrük bezi, meme dokusu ve böbrekten de sentezlenir. IGF-II, yapısal ve fonksiyonel olarak IGF-I ve proinsülin gibi işlev gören önemli bir fetal büyüme faktörüdür (159, 160). Postnatal dönemde ise IGF-II'nin yerine IGF-I'in proliferatif ve antiapoptotik etkileri daha dominant görülür. Sağlıklı yetişkinlerdeki serum IGF-II düzeyi, IGF-I düzeyinin üç katından fazladır. Tümörögenesis ve Beckwith Wiedemann Sendromu gibi aşırı büyüme durumlarında ikincil sinyal görevi görmektedir (160, 161). Postnatal dönemde fazla salgılanan IGF-II'yi inhibe edebilmek adına bazı mekanizmalar gelişmiştir. Bu mekanizmalar; genomik imprinting, IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP'ler) ile sekestrasyon ve IGF-II'nin interstisyel sıvıdan mannoz-6-fosfat (M6P)/ IGF-II reseptörü tarafından lokal olarak uzaklaştırılmasından oluşur. IGF-II etkilerine, IGF-I reseptörü

ve insülin reseptörü eşlik eder. İnsülin, IGF-I, pro IGF-II ve relaksin hormonları benzer yapıya sahiptir ve insülin ailesi hormonları olarak kabul edilir (162).

Preptin, IGF-II'nin tam olarak matürleşmemiş öncü formunun E domaininden oluşan 34 aminoasitlik bir peptiddir. IGF-II'nin biyolojik aktivitelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlk olarak 2001 yılında Buchanan ve arkadaşları, rat pankreas β TC6-F7 hücrelerinde izole etmiştir. Pankreastan insülin, amilin ve pankreostatin ile beraber salınmaktadır (163). Pro IGF-II, preptinin öncüsüdür ve hem rat hem insan pankreas langerhans adacık hücrelerinden imünohistokimyasal yöntemler ile gösterilmiştir (164). Preptin, pro-IGF-II'nin E peptidinin Aspartat 69-Lösin 102 kısmına karşılık gelir. Preptin, 21. fenilalanin aminoasit fragmanındaki proteazlar ile parçalanmasıyla preptin 1-16 gibi daha kısa preptin analogları oluşabilir (165). Oluşan bu kısa preptin analoglarının glukoz homeostazisi üzerine etki etmeden osteoblastik aktiviteyi arttırdığı yapılan hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Serum preptin yarılanma ömrü 5 dakikadan daha kısadır (166). İnsanlardaki normal preptin seviyesi 7.9 ± 1.35 ng/ml ile 10.11 ± 1.6 ng/ml arasında değişmektedir (167). İnsan preptini fare preptinine % 79.4, sıçan preptinine % 75.53 oranında benzerlik gösterir.



Şekil 2.2. Preptinin sentezlendiği önemli yerler ve metabolik etkileri

2.3.1 Glukoz Homeostazisi Üzerine Etkileri

İnsülin, amilin, pankreostatin ve preptin glukoz homeostazisinde rol oynar. Rat pankreasına preptin infüzyonu, glukoz aracılı insülin sekresyonunun ikinci fazını % 30 arttırırken; preptin antikoru infüzyonu glukoz aracılı insülin sekresyonunun birinci fazını % 29, ikinci fazını % 26 azaltır (163). Bu çalışmanın ışığında preptinin glukoz aracılı insülin sekresyonunun amplifikatörü olduğu düşünülmektedir. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlara glukoz yüklemesi sırasında verilen preptin infüzyonunun insülin aracılığı ile serum glukoz düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Etkisinin, glibenklamidin etki mekanizması gibi, ATP duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek, pankreas beta hücrelerine kalsiyum akışının bozulması ile insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Kültür ortamına fosfolipaz C (PLC) veya fosfokinaz C (PKC) inhibitörünün eklenmesi insülin sekresyonunda azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (168). Manno 6 fosfat (M6P) ve IGF-II reseptörü antikoru varlığında, preptinin insülin salgılatıcı etkisi azalmaktadır. Bu sonuçlar preptinin insülin sekresyonu üzerindeki etkisinin, M6P/IGF-II reseptörleri uyarılması ile PKC/PLC yolak aktivasyonu ile ortaya çıktığını düşündürmüştür.

Preptin üzerine yapılan insan çalışmalarında; tip 2 diyabetes mellitus, gestasyonel diyabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, polikistik over sendromu ve obezite gibi metabolik hastalıklarla ilişkisine bakılmıştır. Bu durumlarda preptin hormonunun serum seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Serumdaki preptin seviyeleri ile glukoz, HbA1c, insülin ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (169). Preptin pankreas β hücreleri ve kemik metabolizması arasında önemli bir köprü görevi görmektedir (170).

2.3.2 Kemik Mineral Metabolizması Üzerine Etkisi

İnsülin ve amilin, osteoblast aktivitesini arttırarak kemik metabolizması üzerine anabolik etki gösterirler. Amilinin ek olarak osteoklast aktivitelerini inhibe etmek sureti ile antirezorptif etkisi de mevcuttur (171). Bu hormonlar ile beraber salınan preptinin de kemik kütlesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Cornish ve arkadaşlarının yaptığı rat çalışmasında preptinin, osteoblast proliferasyonunu uyardığı; fakat kemik rezorpsiyonu üzerine bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Ratlara yapılan preptin lokal enjeksiyonunun kemik dansitesini arttırdığı gösterilmiştir. Preptin, G protein bağımlı reseptör aracılığı ile etki eder. Gi bağımlı fosforilasyonun p42/44 MAPK yolunu aktive etmesi ile osteoblast proliferasyonu oluşur (172). Xiao ve ark, preptinin ratlarda osteoblast benzeri MC3T3-E1 hücreleri üzerinde dozdan bağımsız bir şekilde proliferatif etkileri olduğunu bulmuşlardır. Alkalen fosfataz gibi osteoblast spesifik gen ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (173). Bu hücrelerde Wnt/ β katenin sinyal yolağının, preptinin osteojenik etkileri sağladığı görülmektedir.

Preptinin insanlardaki osteoblastik etkilerine ERK/MAPK/Konnektif doku growth faktör (CTGF) yolağı aracılık etmektedir. Yapılan çalışmalarda osteoporoz tanısı almış erkek ve kadın hastalarda serum preptin düzeyleri azalmış bulunmuştur. Serum preptin düzeyleri kemik mineral yoğunluğu ile pozitif korelasyon göstermektedir (174, 175).

Obez hastalarda serum preptin düzeyleri artmış bulunmuştur. Bu durum obezitenin osteoporoz yönünden koruyucu etkisine preptinin aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

2.3.3 Vasküler Kalsifikasyon

Serum preptin düzeylerinde yükseklik ve hiperinsülinemi, vasküler kalsifikasyon için risk faktörüdür. Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda serum preptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Preptin düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu açısından önemli bir kolaylaştırıcı faktör olduğu öne sürülmüştür; fakat mekanizması henüz netlik kazanmamıştır (176).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma gruplarının seçimi ve çalışma tasarımı

Çalışmamıza Aralık 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran osteoporoz tanısı konulmuş hastalar ve kontrol grubu olarak polikliniğe rutin kontrol için başvuran sağlıklı bireyler alındı. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 22.06.2020 tarihli ve 188 sayılı onayı ile çalışma gerçekleştirildi ve Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2020.08.30.1475 numaralı proje ile desteklendi.

Çalışmaya 45-80 yaş arası postmenapozal kadın hastalar dahil edildi. Patolojik bir neden olmaksızın ardışık 12 ay boyunca menstruel kanaması olmayan hastalar menapozda kabul edildi. Osteoporoz tanısı, DXA ile L1-L4 vertebraları, femur boyun ve total kalça alanlarının kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi ile konuldu. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı tanımlamaya göre DXA ölçümünde herhangi bir ölçüm alanında T skoru -2.5 veya daha düşük olan 45 hasta osteoporoz tanısı konularak çalışmaya alındı. Hastaneye rutin kontrol amacı ile başvuran, yapılan DXA sonucu T skoru -1 ve üzerinde gelen 35 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Tüm hastaların anamnezleri, antropometrik ölçümleri, DXA sonuçları ve laboratuvar bulguları oluşturulan tez formuna not edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Anamnezde hastaların yaşı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, alkol kullanımı, egzersiz durumu, menapoz yaşı, menarş yaşı ve kırık öyküsü sorgulandı. Romatolojik hastalıklar, cushing hastalığı, hipertiroidi gibi sekonder osteoporoz yapabilecek durumlar açısından tüm hastalar değerlendirildi. Sekonder osteoporozu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

DXA ölçümü sonuçlarında L1-L4, femur boyun ve total kalçanın; T skoru ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri kaydedildi.

3.2 Antropometrik Ölçümler

Hastaların boy, kilo, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Hastaların boyları ayakkabısız olarak stadiometre ile santimetre biriminde ölçüldü. Ağırlık ölçümü ayakkabı ve çorapsız, günlük kıyafetlerle ve aç karna TANITA marka cihaz ile ölçüldü. Hastaların yağ ve kas kütleleri, yağ ve kas kütlelerinin vücut ağırlığına göre yüzdeleri, bazal metabolizma hızları (kcal), bazal metabolizma yaşı ve kemik minarel ağırlığı kaydedildi. Bel çevresi, mezura ile umbilikus ve her iki iliak kemik üst kısmından beli çevreleyerek, göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre baz alınarak ölçüldü. Kalça çevresi mezura ile kalçanın en geniş çevresi ölçülerek değerlendirildi. Tüm hastalarda kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

3.3 Dışlama Kriterleri

Diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, hipertiroidi, osteopeni, osteoporoz dışı metabolik kemik hastalıkları, romatoid artrit, aktif inflamasyon, malignite tanıları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Son 6 ay boyunca kemik metabolizmasını etkilen ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4 Biyokimyasal Testler

Tüm katılımcılardan sabah 8-10 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 1250 x g'de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru tüpler (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) kullanıldı. Elde edilen süpernatanda kalsiyum (mg/dl), fosfor (mg/dl), albümin (g/L), ALP (U/L), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), üre (mg/dl), kreatin (mg/dl), GFR (ml/dk), ürik asit ($\mu\text{g/dl}$), glukoz (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), trigliserit (mg/dl), total kolesterol (mg/dl) düzeyleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe ölçüldü. Elde edilen süpernatanda PTH (ng/L), D vitamini ($\mu\text{g/L}$) düzeyleri Architect i2000SR (Abbott, IL, ABD) otoanalizöründe ölçüldü.

Eş zamanlı alınan venöz örneklerden preptin, B-ALP ve P1NP düzeyleri çalışılmak üzere alikotlanan serumlar, -80° C’de dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklandı. Çalışma günü serum örnekleri kademeli olarak çözdürüldükten sonra 1000xg’de 4°C’de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant, Preptin (ng/L), B-ALP (ng/ml), P1NP (ng/ml) çalışmak için kullanıldı. Preptin ölçümünde Human Preptin ELISA Kit Bioassay Technology Laboratory (BT Lab) (Catalog number: E1448Hu Lot:202011017); B-ALP ölçümünde Human Bone-specific Alkaline Phosphatase ELISA Kit BT Lab (Catalog number: E3416Hu Lot:202011017); P1NP ölçümünde Human Total Procollagen Type I Intact N-terminal Propeptide ELISA Kit BT Lab (Catalog number: E2129Hu Lot:202011017) kullanıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Osteoporoz tanısı konulan hastalarda serum preptin düzeylerinin kemik formasyon belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri arasındaki ilişkiyi saptamak için çeşitli istatistiksel testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum olarak, olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılımları Shapiro-Wilk ve Kolmogorov- Smirov testleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki gruptaki sayısal değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için Student T test kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Serum preptin düzeyinin osteoporozu öngörmede bağımsız bir belirteç olup olmadığını göstermek için lojistik regresyon analizi yapıldı ve her bir öngörücü için olasılık oranı (OR), diğer değişkenlerin etkileri kontrol edilerek hesaplandı. Normal değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson'un korelasyon katsayısı, normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman'ın korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkilerini belirlemek için çok değişkenli lineer regresyon testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi ve analizler Statistical Package for Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Osteoporoz ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza postmenapozal 80 kadın hasta dahil edildi. Hasta grubu 45 osteoporoz hastası, kontrol grubu 35 sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Osteoporoz grubunun yaş ortalaması 63.06 ± 7.92 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 56.28 ± 6.61 yıl idi. Osteoporoz grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$). Menapoz yaş ortalaması ($p = 0.234$) ve menarş yaş ortalaması ($p = 0.503$) istatistiksel olarak her iki grupta benzerdi.

Olguların antropometrik ölçümleri incelendiğinde gruplar arasında boy, kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Tablo 4.1). VKİ, osteoporoz grubunda 26.44 ± 4.34 kg/m², kontrol grubunda 31.23 ± 4.8 kg/m² idi. Osteoporoz grubunda VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p < 0.001$). Bel/kalça oranı açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.662$).

Olguların ayrıntılı vücut analizinde yağ ağırlığı, yağ oranı, kas kütlesi, yağsız kas kütlesi ve bazal metabolizma hızı osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Yağ ağırlığı osteoporoz grubunda 21.87 ± 7.78 kg, kontrol grubunda ise 32.58 ± 8.69 kg idi ($p < 0.001$). Yağ oranı osteoporoz grubunda $\% 33.74 \pm 7.26$, kontrol grubunda $\% 40.33 \pm 5.04$ idi ($p < 0.001$). Kas ağırlığı osteoporoz grubunda 38.82 ± 3.61 kg, kontrol grubunda 44.22 ± 3.94 kg idi ($p < 0.001$). Yağsız kas ağırlığı ise osteoporoz grubunda 40.91 ± 3.79 kg, kontrol grubunda 46.6 ± 4.14 kg idi ($p < 0.001$). Osteoporoz grubunda bazal metabolizma hızı 1232.46 ± 120.8 kkal, kontrol grubunda 1562.59 ± 832.01 kkal idi. Bazal metabolizma hızı osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$).

Osteoporoz ve kontrol gruplarının sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p = 0.428$, $p = 0.564$).

Tablo 4.1. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun klinik ve antropometrik verileri

	Osteoporoz (n=45)		Kontrol (n=35)		p
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	63.06 $\pm$ 7.92	62 (46-80)	56.28 $\pm$ 6.61	55 (46-71)	<0.001*
Menapoz yaşı (yıl)	46.20 $\pm$ 4.34	46.5 (33-53)	47.6 $\pm$ 5.88	47 (30-58)	0.234*
Menarş yaşı (yıl)	13.97 $\pm$ 1.56	14 (12-18)	13.73 $\pm$ 1.23	14 (12-16)	0.503*
Boy (cm)	153.77 $\pm$ 7.75	155 (138-170)	159.17 $\pm$ 5.50	158 (148-169)	0.001*
Kilo (kg)	62.00 $\pm$ 11,33	63.3 (43.2-88)	78.5 $\pm$ 11.81	77 (62.2-100)	<0.001*
VKİ (kg/m ²)	26.44 $\pm$ 4.34	25.8 (18.6-39.5)	31.23 $\pm$ 4.8	29.4 (23.3-41.6)	<0.001*
Bel çevresi (cm)	88.88 $\pm$ 11.37	88 (60-148)	96.81 $\pm$ 14.03	93.5 (80-142)	0.008*
Kalça çevresi (cm)	104 $\pm$ 8.69	102 (85-123)	112.66 $\pm$ 10.32	110 (98-131)	<0.001*
Bel kalça oranı	0.85 $\pm$ 0.07	0.85 (0.71-1.05)	0.85 $\pm$ 0.07	0.84 (0.73-1.11)	0.662*
SKB (mmHg)	126.53 $\pm$ 16.62	120 (90-170)	123.28 $\pm$ 19.81	120 (90-180)	0.428*
DKB (mmHg)	79.17 $\pm$ 9.08	80 (60-100)	77.85 $\pm$ 11.32	80 (50-100)	0.564*
Yağ ağırlığı (kg)	21.87 $\pm$ 7.78	21.3 (2.1-41.8)	32.58 $\pm$ 8.69	30 (20.3-48.3)	<0.001*
Yağ oranı (%)	33.74 $\pm$ 7.26	33.6 (5.5-47.5)	40.33 $\pm$ 5.04	39.2 (31.2-49.6)	<0.001*
Kas ağırlığı (kg)	38.82 $\pm$ 3.61	38.6 (31.4-45.8)	44.22 $\pm$ 3.94	42.8 (36.7-53.7)	<0.001*
Yağsız kas ağırlığı(kg)	40.91 $\pm$ 3.79	40.7 (33.1-48.3)	46.6 $\pm$ 4.14	45.1 (38.7-56.6)	<0.001*
BMH (kkal)	1232.46 $\pm$ 120.8	1219 (1180-6063)	1562.59 $\pm$ 832	1367 (990-1470)	<0.001*

*Student t Test, * Mann whitney U test, VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı DKB: Diyastolik kan basıncı, BMH: Bazal metabolizma hızı

4.2 Osteoporoz Grubu ve Kontrol Grubunun KMY Sonuçlarının Karşılaştırılması

Osteoporoz grubundaki hastaların L1-L4 T skoru -3.16 ± 0.68 , kontrol grubunun L1-L4 T skoru 0.09 ± 0.81 idi. Osteoporoz grubunun L1-L4 T skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$). Osteoporoz grubunda L1-L4 KMY 0.71 ± 0.08 g/cm², kontrol grubunda L1-L4 KMY 1.10 ± 0.10 g/cm² idi. Osteoporoz grubunun L1-L4 KMY ölçümü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$). Osteoporoz grubunun femur boyun T skoru -1.68 ± 1.00 , kontrol grubunun femur boyun T skoru 0.43 ± 1.05 idi. Osteoporoz grubunun femur boyun T skoru kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$). Femur boyun KMY ölçümü osteoporoz grubunda 0.71 ± 0.11 g/cm², kontrol grubunda 0.96 ± 0.12 g/cm² idi. Osteoporoz grubunun femur boyun KMY ölçümü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 4.2. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun DXA sonuçlarının karşılaştırılması

	Osteoporoz (n=45)		Kontrol (n=35)		P
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
L1-L4 T skor	-3.16 ± 0.68	-3 (-4.6) - (-1.8)	0.09 ± 0.81	0 (-1) - (2.7)	$<0.001^*$
L1-L4 KMY	0.71 ± 0.08	0.739 (0.546 - 0.927)	1.10 ± 0.10	1.107 (0.961 - 1400)	$<0.001^*$
Femur boyun T skor	-1.68 ± 1.00	-1.6 (-4.2) - (1.4)	0.43 ± 1.05	0.2 (-1) - (4.2)	$<0.001^*$
Femur boyun KMY	0.71 ± 0.11	0.722 (0.404 - 1.073)	0.96 ± 0.12	0.973 (0.773 - 1.404)	$<0.001^*$
Kalça T skor	-1.51 ± 1.01	-1.4 (-3.9) - (0.8)	0.41 ± 0.72	0.4 (-1) - (2.2)	$<0.001^*$
Kalça KMY	0.80 ± 0.13	0.795 (0.454 - 1.149)	1.08 ± 0.11	1.071 (0.885 - 1419)	$<0.001^*$

*Studen t Test [†]Mann Whitney U test, KMY:kemik mineral yoğunluğu, DXA: Dual enerji X ray absorbsiyometri

Kalça T skor ölçümü osteoporoz grubunda -1.51 ± 1.01 , kontrol grubunda 0.41 ± 0.72 idi. Osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$). Kalça KMY ölçümü osteoporoz grubunda 0.80 ± 0.13 gr/cm², kontrol grubunda 1.08 ± 0.11 gr/cm² idi. Osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$).

4.3 Osteoporoz ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde parathormon düzeyi osteoporoz grubunda 97.19 ± 34.74 ng/L, kontrol grubunda 80.52 ± 1.33 ng/L idi. Parathormon düzeyi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.03$).

Tablo 4.3. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	Osteoporoz (n=45)		Kontrol (n=35)		P
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
Kalsiyum (mg/dl)	9.23 $\pm$ 0.58	9.2 (8.2 - 11)	9.11 $\pm$ 0.45	9 (8.2 - 9.8)	0.333*
Fosfor (mg/dl)	3.52 $\pm$ 0.44	3.5 (2.4 - 4.6)	3.55 $\pm$ 0.52	3.5 (2.5 - 4.6)	0.842*
Albümin (g/L)	44.44 $\pm$ 2.15	44.9 (38 - 48.6)	44.34 $\pm$ 3.72	44.1 (39.9 - 62.6)	0.139 [†]
PTH (ng/L)	97.19 $\pm$ 34.74	97.2 (30.4 - 179.3)	80.52 $\pm$ 31.33	75.6 (37.5 - 141.9)	0.03*
D vitamini (μ g/L)	19.64 $\pm$ 14.16	17.4 (3.38 - 35.9)	18.60 $\pm$ 10.54	16.9 (6 - 41.8)	0.718*
ALP (U/L)	85.84 $\pm$ 26.28	84 (44 - 152)	79.51 $\pm$ 19.36	79 (55 - 126)	0.236*
AST (U/L)	20.53 $\pm$ 4.91	21 (13 - 34)	20.02 $\pm$ 3.33	21 (13 - 27)	0.587*
ALT (U/L)	19.68 $\pm$ 9.10	20 (8 - 53)	19.68 $\pm$ 9.10	20 (10 - 32)	0.699*
GGT (U/L)	20.82 $\pm$ 9.90	17 (8 - 51)	23.77 $\pm$ 12.75	19 (9 - 59)	0.248*
Üre (mg/dl)	32.66 $\pm$ 12.03	30 (19 - 96)	29.57 $\pm$ 7.12	32 (15 - 45)	0.313 [†]
Kreatin (mg/dl)	0.74 $\pm$ 0.11	0.70 (0.60 - 1.13)	0.77 $\pm$ 0.11	0.76 (0.63 - 1.23)	0.080 [†]
GFR (ml/dk)	86.14 $\pm$ 12.36	90.3 (52 - 108)	86.65 $\pm$ 14.37	86 (45 - 110)	0.873*
Ürik asit (μ g/dl)	4.25 $\pm$ 1.16	3.9 (2.2 - 7)	4.85 $\pm$ 0.88	4.5 (3.6 - 6.5)	0.014*
Glukoz (mg/dl)	93.8 $\pm$ 9.17	93 (78 - 116)	95.85 $\pm$ 9.89	95 (83 - 126)	0.614 [†]
LDL (mg/dl)	129.33 $\pm$ 35.33	130.5 (56.2 - 195)	134.98 $\pm$ 39.63	142.8 (64.3 - 225.5)	0.508*
HDL (mg/dl)	60.50 $\pm$ 17.41	53.4 (34.6 - 108.8)	56.56 $\pm$ 14.14	59.2 (37.7 - 87.3)	0.29*
TG (mg/dl)	144.43 $\pm$ 93.00	115 (67 - 553)	190.48 $\pm$ 114.04	172 (71 - 599)	0.008[†]
Tkol (mg/dl)	219.79 $\pm$ 49.06	226 (116 - 310)	228.29 $\pm$ 45.37	233 (141 - 323)	0.436*

*Student t Test, [†] Mann whitney U test, ALP: Alkalen fosfat, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TG: Trigliserid, PTH: Parathormon

Kalsiyum (p=0.333), fosfor (p=0.842) ve D vitamini (p=0.718), ALP (p=0.236) düzeyleri osteoporoz grubunda ve kontrol grubunda benzerdi.

Serum ürik asit düzeyi osteoporoz grubunda 4.25 ± 1.16 µg/dl, kontrol grubunda 4.85 ± 0.88 µg/dl idi. Serum ürik asit düzeyleri osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.014$).

ALT ($p=0.699$), AST ($p=0.587$), GGT ($p=0.248$), üre ($p=0.313$), kreatinin ($p=0.080$) değerleri gruplar arasında benzerdi. Gruplar arasında serum lipid profili değerlendirildiğinde LDL ($p=0.508$), HDL ($p=0.290$), total kolesterol ($p=0.436$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Trigliserid düzeyi osteoporoz grubunda 144.43 ± 93.00 mg/dl, kontrol grubunda 190.48 ± 114.04 mg/dl idi. Serum trigliserid düzeyi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.008$) (Tablo 4.4).

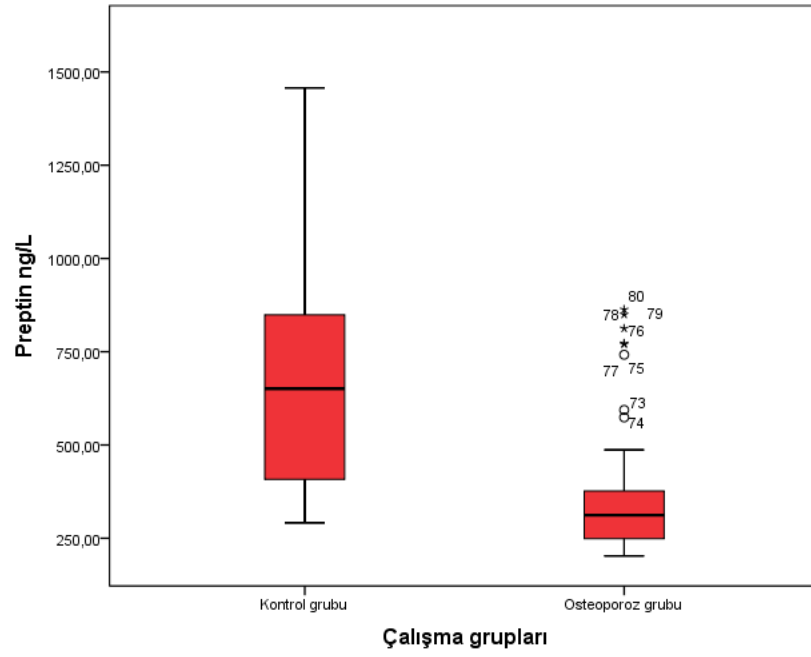
Kemik formasyon belirteçleri değerlendirildiğinde B-ALP düzeyi osteoporoz grubunda 1.34 ± 1.25 ng/ml, kontrol grubunda 2.20 ± 2.46 ng/ml idi (Şekil 4.2). B-ALP düzeyi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.033$). P1NP düzeyi osteoporoz grubunda 205.55 ± 370.85 ng/ml, kontrol grubunda 263.86 ± 489.96 ng/ml idi. Osteoporoz grubunda serum P1NP düzeyi daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.645$) (Tablo 4.5).

Serum preptin düzeyi osteoporoz grubunda 375.85 ± 188.51 ng/L, kontrol grubunda 668.69 ± 303.27 ng/L idi (Şekil 4.1). Serum preptin düzeyi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.001$) (Tablo 4.5).

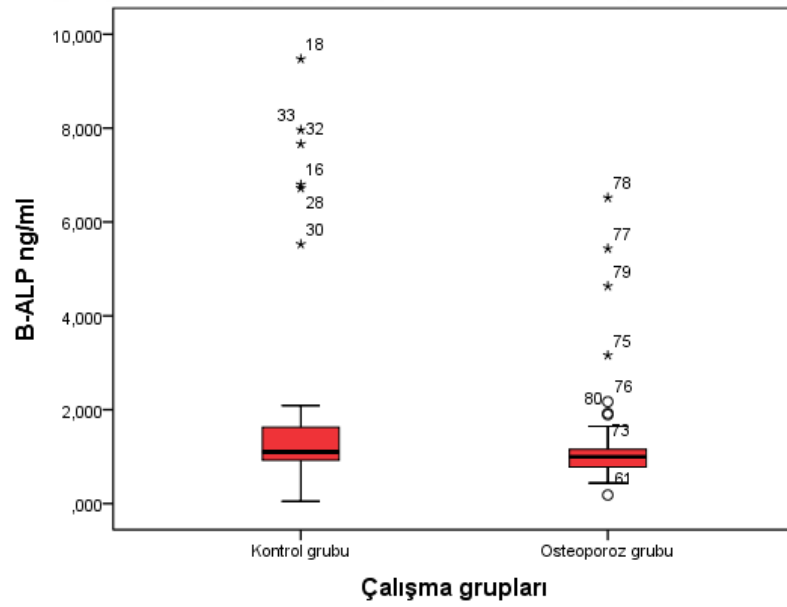
Tablo 4.4. Osteoporoz grubu ve kontrol grubunun kemik formasyon belirteçleri ve serum preptin değerlerinin karşılaştırılması

	Osteoporoz (n=45)		Kontrol (n=35)		P
	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SD	Median (Min-Maks)	
Preptin (ng/L)	375.85 ± 188.51	316.86 (202.19 - 863.4)	668.69 ± 303.27	644.75 (291.36 - 1457.31)	$<0.001^*$
B-ALP (ng/ml)	1.34 ± 1.25	0.99 (0.183 - 6.516)	2.20 ± 2.46	1.22 (0.05 - 9.47)	0.033*
P1NP (ng/ml)	205.55 ± 370.85	89.96 (22.5-1632)	263.86 ± 489.96	89.96 (15 - 2432)	0.645*

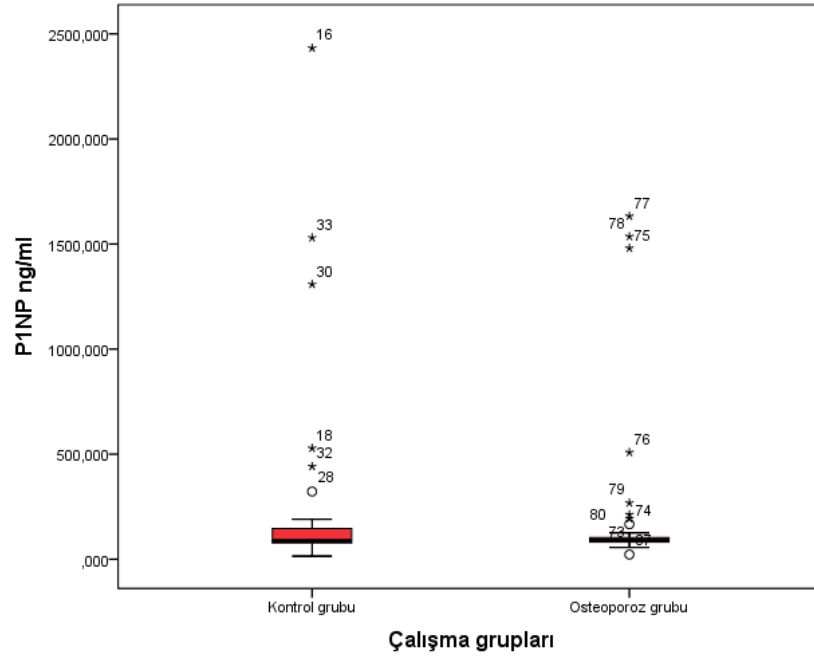
*Mann Whitney U testi B-ALP: Kemik spesifik alkalen fosfataz, P1NP: Tip 1 Prokollajen intakt N-terminal telopeptid



Şekil 4.1. Serum preptin düzeyleri



Şekil 4.2. Serum B-ALP düzeyleri



Şekil 4.3. Serum P1NP düzeyleri

4.4 Osteoporoz Grubunu Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

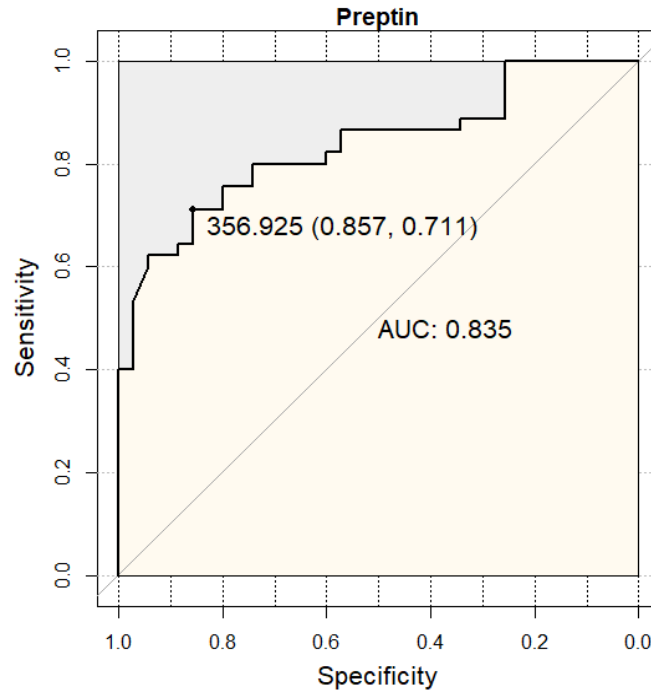
Osteoporoz grubunun belirlenmesinde etkili faktörleri değerlendirmek için tek değişkenli analizlerde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi (enter metodu) yapıldı. Değişkenler olarak yaş, VKİ, preptin, B-ALP, PTH, ürik asit ve trigliserid değerleri kullanıldı. Serum preptin düzeylerindeki artışın osteoporoz tanısı olasılığını azalttığı görüldü (OR:0.994, %95 G.A.:0.990- 0.999, $p=0.013$). Yaş artışının osteoporoz tanısı olasılığını arttırdığı görüldü (OR: 1.226, %95 G.A.: 1.077- 1.396, $p=0.002$). Serum PTH düzeyindeki artışın osteoporoz tanısı olasılığını arttırdığı görüldü (OR:1.031, %95 G.A.: 1.004-1.058, $p=0.024$). VKİ artışı ile osteoporoz tanısı olasılığının azaldığı saptandı (OR: 0.691, %95 G.A.: 0.558- 0.855, $p=0.001$). Trigliserid düzeylerindeki artışın osteoporoz tanısı olasılığını azalttığı saptandı (OR: 0.990, %95 G.A.: 0.981-0.999, $p=0.037$).

Tablo 4.5. Osteoporoz grubunu belirlemede etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR için %95 Güven aralığı			p değeri
	OR	Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	1.226	1.077	1.396	0.002
VKİ	0.691	0.558	0.855	0.001
Preptin	0.994	0.990	0.999	0.013
B- ALP	0.976	0.632	1.508	0.913
PTH	1.031	1.004	1.058	0.024
Ürik asit	0.812	0.319	2.063	0.661
Trigliserid	0.990	0.981	0.999	0.037

OR: Odds oranı. Modelin uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testinde 0,727'lık bir p değeri ile doğrulanmıştır. $p < 0.05$,istatistiksel anlamlılık düzeyi, VKİ: Vücut kitle indeksi, B- ALP: Kemik spesifik alkalen fosfataz, PTH: Parathormon

4.5 Serum Preptin Düzeyinin Osteoporoz Grubunu Belirlemedeki Etkisi



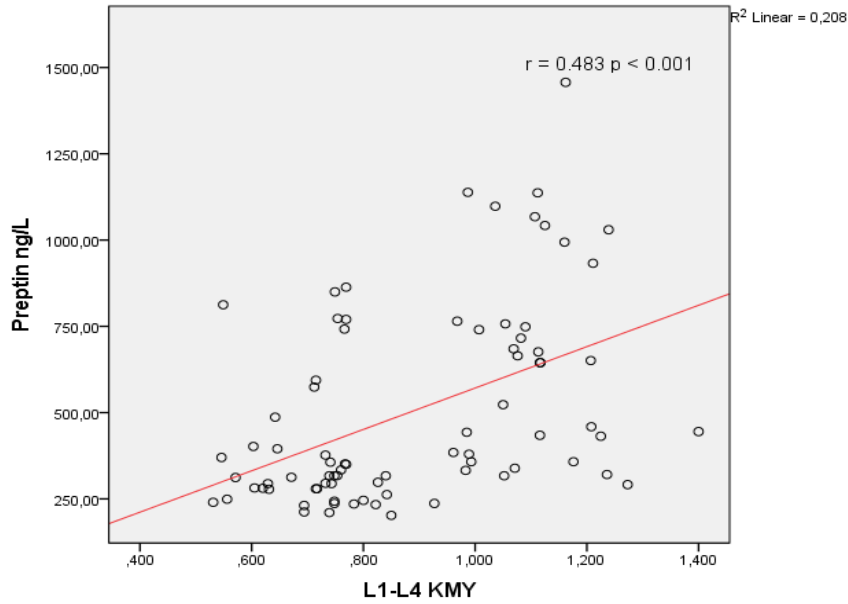
Şekil 4.4. Preptin ile osteoporoz tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi
(AUC: Accuracy) 0.835 (%95 G.A.: 0.747-0.922, $p < 0.001$)

Preptin ölçümlerinin osteoporoz tanısını ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve preptin için bir cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.3). Preptin değerinin, osteoporoz tanısını tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.835 (%95 G.A.: 0.747-0.922, $p<0.001$) olarak hesaplandı. Preptin için optimum cut-off değeri 356.925 ng/L olarak belirlendi (duyarlılık (sensitivity) = %71.1, özgüllük (specificity) = %85.7).

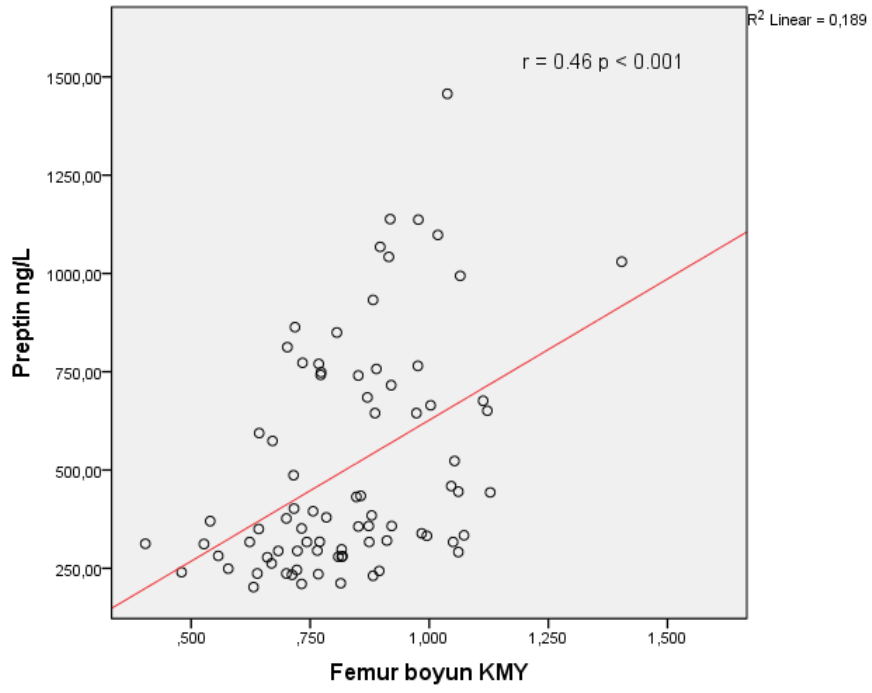
4.6 Serum Preptin Düzeylerinin Kemik Mineral Yoğunluğu, T skor ve Kemik Formasyon Belirteçleri ile İkili Korelasyonu

Serum preptin düzeyinin kemik formasyon belirteçleri ile korelasyonu değerlendirildiğinde tüm çalışma grubunda preptin düzeyleri ile B-ALP ($p<0.001$) ve P1NP ($p<0.001$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil 4.7, Şekil 4.8). Osteoporoz grubunda da benzer şekilde B-ALP ($p<0.001$) ve P1NP ($p<0.001$) düzeyleri ile preptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

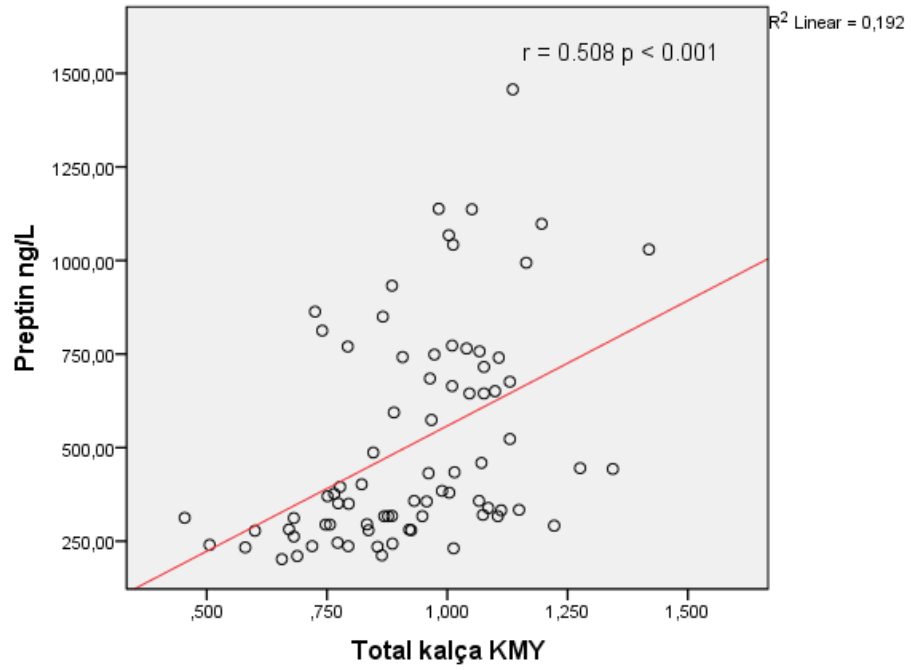
Serum preptin düzeyleri ile L1- L4 T skoru ($p<0.001$), femur boyun T skoru ($p<0.001$) ve kalça T skoru arasındaki korelasyon incelendiğinde preptin ve her üç bölge T skorları arasında pozitif korelasyon görüldü ($p<0.001$). Aynı şekilde L1- L4 KMY ($p<0.001$), femur boyun KMY ($p<0.001$) ve kalça KMY ($p<0.001$) ile preptin değerleri arasında da pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6).



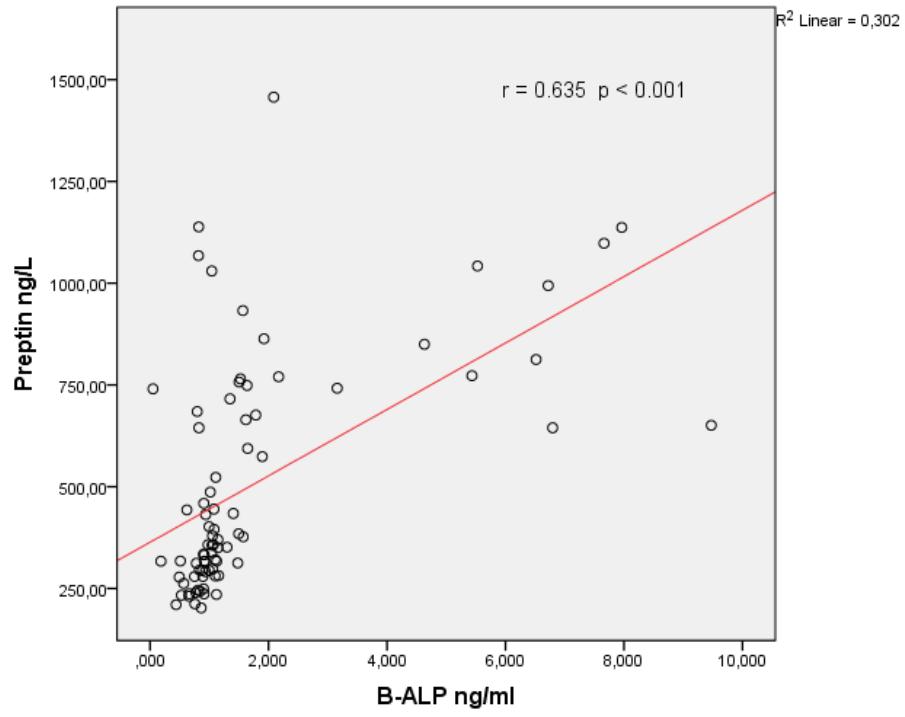
Şekil 4.5. Serum preptin düzeyleri ve L1-L4 KMY arasındaki korelasyon



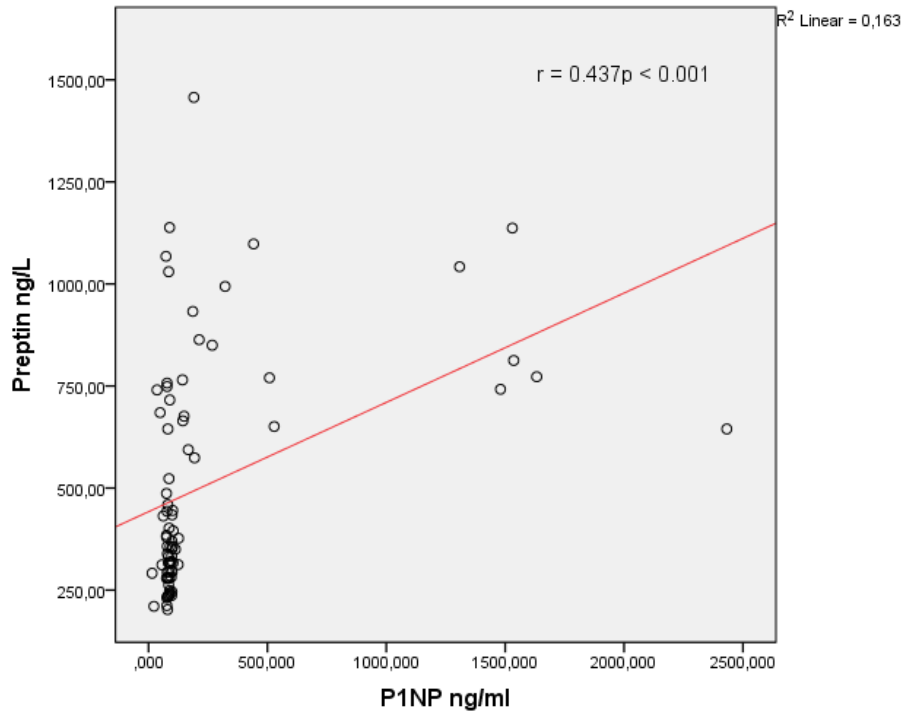
Şekil 4.6. Serum preptin düzeyleri ve femur boyun KMY arasındaki korelasyon



Şekil 4.7. Serum preptin düzeyleri ve total kalça KMY arasındaki korelasyon



Şekil 4.8. Serum preptin ve B-ALP düzeyleri arasındaki korelasyon



Şekil 4.9. Serum preptin ve P1NP düzeyleri arasındaki korelasyon

Tablo 4.6. Serum preptin düzeylerinin kemik formasyon belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu sonuçları ile korelasyon analizi

	Preptin	
	r	p
L1-L4 T skor	0,473	<0,001
L1-L4 KMY (gr/cm2)	0,483	<0,001
Femur boyun T skor	0,468	<0,001
Femur boyun KMY (gr/cm2)	0,46	<0,001
Kalça T skor	0,524	<0,001
Kalça KMY (gr/cm2)	0,508	<0,001
B-ALP (ng/ml)	0,635	<0,001
P1NP (ng/ml)	0,437	<0,001

Spearman korelasyon analizi, KMY: kemik mineral dansitesi, B-ALP: Kemik spesifik alkalen fosfotaz, P1NP: Prokollajen Tip 1 intakt N-terminal propeptid

4.7 Serum Preptin Düzeylerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyonu

Serum preptin düzeyi ile boy, kilo ve vücut kitle indeksi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0.014$, $p=0.001$, $p=0.019$). Ayrıntılı vücut analizi sonuçları ile korelasyonu incelendiğinde serum preptin düzeyinin yağ ağırlığı, yağ oranı, kas ağırlığı ve yağsız kas ağırlığı ölçümleri ile pozitif korelasyonu saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.003$).

Serum preptin düzeyi ile glukoz, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid ve diğer biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.8.).

Tablo 4.7. Preptin düzeylerinin klinik ve biyokimyasal veriler ile ikili korelasyonu

	Preptin	
	R	p
Yaş (Yıl)	-0.281	0.012
Boy (cm)	0.273	0.014
Kilo (kg)	0.369	0.001
VKİ (kg/m ²)	0.265	0.019
Bel çevresi (cm)	0.045	0.695
Kalça çevresi (cm)	0.185	0.108
Bel / Kalça oranı	-0.109	0.345
SKB (mm Hg)	-0.076	0.504
DKB (mm Hg)	-0.011	0.922
Ca (mg/dl)	-0.124	0.272
P (mg/dl)	0.055	0.629
PTH (ng/L)	-0.158	0.163
ALP (U/L)	-0.177	0.115
D vitamini ((µg/L)	-0.179	0.115
Ürik asit (µg/dl)	0.038	0.739
Glukoz (mg/dl)	-0.022	0.846
LDL (mg/dl)	-0.058	0.616
HDL (mg/dl)	0.039	0.738
TG (mg/dl)	0.054	0.639
Tkol (mg/dl)	0.010	0.932
Yağ ağırlığı (kg)	0.351	0.002
Yağ oranı (%)	0.360	0.001
Kas ağırlığı (kg)	0.335	0.003
Yağsız kas ağırlığı (kg)	0.337	0.003

Spearman Korelasyon Analizi. p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi, VKİ:vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, PTH: Parathormon, ALP: Alkalen fosfataz, TG: Trigliserid, Tkol: Total kolesterol

4.8 Preptin Düzeyini Belirlemede Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi

Serum preptin düzeyini etkileyen faktörlerin incelenmesi için preptin düzeyi ile korelasyon gösteren değişkenler kullanılarak lineer regresyon analizi yapıldı. Lineer regresyon analizinde değişkenler yaş, VKİ, B-ALP ve P1NP olarak belirlendi. Bireylerde VKİ artışının preptin düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı görüldü (β : 0.188, %95 G.A.: 0.337-19.876, p=0.042). B-ALP düzeyindeki

artışın serum preptin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı saptandı (β :0.521, %95 G.A.: 34.63-114.69, $p<0.001$).

Tablo 4.8. Preptin düzeylerini belirlemede etkili faktörlerin çok değişkenli lineer regresyon analizi

Değişkenler	β (SH)	β için %95 Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	-0.168	-12.372	0.714	0.080
VKİ	0.188	0.377	19.876	0.042
B- ALP	0.521	34.63	114.69	<0.001
P1NP	0.051	-0.14	0.207	0.713

β : Regresyon katsayısı (SH), $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi, VKİ: Vücut kitle indeksi, B-ALP: Kemik spesifik alkalen fosfataz, P1NP: Prokollajen Tip 1 N terminal propeptid

5. TARTIŞMA

Osteoporoz kemik mikromimarisindeki bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırılmaya yatkınlıkta artış ile sonuçlanan düşük kemik kütlesi ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (97). Dünyadaki yaşlı nüfusun hızla artması sonucu osteoporoz global bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Osteoporozlu olgular ilk olarak spontan ya da düşük travmalı kırık ile tanı alabilmektedir. Osteoporozla bağlı kırıklar ve kırık sonrası komplikasyonlar yaşlı nüfusta artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile konulmaktadır. Kemik formasyon belirteçleri (P1NP, B-ALP ve osteokalsin) ve kemik rezorpsiyon belirteçlerinin (CTX, NTX, CTX matrix metalloproteaz ve TRACP-5b) osteoporoz tanısından çok tedavi alan osteoporozlu hastalarda tedaviye yanıtı gösterebilmesi sebebiyle hasta takip ve izleminde kullanılmaktadır. Osteoporozun sık görülen bir hastalık olmasına rağmen tanısında kullanılabilecek biyokimyasal bir belirteç olmaması güncel çalışmaların ilgi odağıdır.

Postmenapozal osteoporozlu hastalarda serum preptin düzeyinin kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyon belirteçlerinden B-ALP, P1NP ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda osteoporoz hasta grubunda serum preptin düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulduk. Serum preptin düzeylerindeki azalmanın osteoporoz tanısı olasılığını arttırdığını gördük. Preptin düzeyleri ile B-ALP, P1NP, total kalça, femur boynu ve L1-L4 vertebra kemik mineral yoğunlukları arasında pozitif korelasyon saptadık. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde vücut kitle indeksi ve B-ALP'nin serum preptin düzeyini belirleyen bağımsız faktörler olduğunu tespit ettik.

Literatür gözden geçirildiğinde osteoporozlu hastalarda serum preptin düzeylerinin incelendiği sadece iki çalışma olduğu göze çarpmaktadır. İlk çalışma Li ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, osteoporoz tanısı olan erkek hastalarda serumda preptin düzeyleri ve kemik formasyon belirteçleri; B-ALP, P1NP ve Bone G1a protein [(BGP)=osteokalsin]]'inin düzeyleri ve preptinin kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyon belirteçleri ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya 52 osteoporoz hastası, 50 osteopenili hasta ve 30 sağlıklı birey olacak şekilde 133 kişi dahil edilmiştir. Serum preptin düzeyleri osteoporoz grubunda osteopeni grubuna göre, osteopeni grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı seviyede daha düşük saptanmıştır. Kemik formasyon belirteçleri; B-ALP, P1NP, BGP osteoporoz grubunda osteopeni grubuna, osteopeni grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve preptin düzeyleri ile B-ALP, BGP ve P1NP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, preptin düzeyleri ile L2-L4 KMY, femur boyun KMY ve total kalça KMY arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (175). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamıza postmenapozal osteoporozlu kadın hastalar dahil edilmiş ve serum preptin düzeyleri sağlıklı kadın hastaların preptin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Li ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde serum preptin düzeyleri osteoporozlu grupta sağlıklı kontrol gruba göre daha düşük bulunmuş ve kemik formasyon belirteçleri; B-ALP ve P1NP ile kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca Li ve ark.larının çalışmasından farklı olarak preptin düzeyini bağımsız olarak etkileyen faktörler araştırılmış ve vücut kitle indeksi ve B-ALP'nin preptin düzeyini etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır.

Literatürdeki serum preptin düzeylerinin incelendiği ikinci çalışma Aahmad ve ark.ları tarafından düşük kemik yoğunluğuna sahip, ek hastalığı olmayan pre ve postmenapozal kadın hastalarda yapılmış olup bu çalışmada preptin düzeylerinin kadın hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi araştırılmıştır. Serum preptin seviyeleri postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre belirgin düşük saptanmıştır. Serum preptin düzeyleri ile östrojen düzeyi, femur boyun KMY, total kalça KMY arasında pozitif korelasyon saptanırken, L1-L4 KMY arasında korelasyon saptanmamıştır. Hasta yaşı ve preptin arasında negatif korelasyon saptanmıştır (174). Çalışmamız hasta popülasyonunun seçimi açısından Aahmad ve ark.larının çalışmasından farklılık göstermektedir. Bununla birlikte benzer şekilde postmenapozal osteoporozlu hasta grubunda preptin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Preptin düzeyleri femur boynu ve tüm kalça KMY ile pozitif korelasyon gösterirken Aahmad ve ark.larının çalışmasından farklı olarak preptin ile L1-L4 KMY arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Aahmad ve ark.ları çalışmalarında sadece total ALP düzeyini incelemiş ve preptin ile negatif korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hem kemik dokuya daha spesifik olan B-ALP hem de IOF tarafından kemik yapım belirteci olarak kullanılması önerilen P1NP ile serum preptin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta Aahmad ve ark.larının bildirdiği

serum preptin düzeyleri ile T-ALP arasında bulunan negatif korelasyonun aksine çalışmamızda B-ALP ve P1NP düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, çok değişkenli lineer regresyon analizinde B-ALP'nin preptin düzeyini etkileyen bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır.

Literatür değerlendirildiğinde çalışmamız postmenapozal osteoporoz hastaları ile postmenapozal sağlıklı kadınların serum preptin seviyelerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamız, invitro ve deneysel modellerde kemik üzerinde anabolik etkileri olduğu gösterilmiş olan preptinin serum düzeylerindeki azalmanın postmenapozal kadınlarda osteoporoz tanısı olasılığını arttırdığını göstermesi açısından önem taşımaktadır. Preptin düzeyinin kemik formasyon belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu ile pozitif korelasyonunun yanısıra osteoporozu tespit etmedeki duyarlılığının % 71.1 ve özgüllüğünün % 85.7 olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Preptinin kemik metabolizması üzerine etkileri ve etki mekanizmaları çeşitli hayvan çalışmalarında incelenmiştir. İlk olarak Cornish ve ark.ları yaptıkları in vivo ve in vitro araştırmalarda preptinin osteojenik etkilerini ortaya koymuşlardır. Hücre kültüründe insan osteoblast benzeri hücreleri (SaOS-2), rat osteoblast benzeri hücreleri (MC3T3-E1) ve rat fibroblast benzeri hücreleri (3T3-Swiss) üretilmiştir. Hücre proliferasyonu, büyümesi durdurulmuş hücrelerde timidin katılımı yöntemi ve hücre sayımı ile izlenmiştir. Rat ve insan preptininin, rat osteoblast benzeri hücre kültüründeki timidin katılımını ve hücre sayımını 24 saatte arttırdığı görülmüştür. Aynı konsantrasyonlardaki preptinin MC3T3-E1 ve SaOS-2 hücre proliferasyonunu benzer şekilde uyardığı saptanmıştır. 3 hafta boyunca kemik matriks oluşumu ve mineralizasyonu ile osteoblast diferansiasyonu da izlenmiş olup preptinin doz bağımlı olarak osteoblast diferansiasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Preptinin rat neonatal kalvarial organ kültüründe osteoblast proliferasyonunu gösteren timidin katılımını arttırdığı görülmüştür. Preptinin osteoklast aktivitesi üzerinde etkisi olmadığı ve kemik rezorpsiyonunu etkilemediği gösterilmiştir. Boğmaca toksininin G reseptör aracılı Gi protein ile preptinin proliferatif etkisini inhibe ettiği gözlenmiştir, böylece preptinin G reseptör aracılı etki ettiği ortaya çıkmıştır. Preptin kaynaklı osteoblast proliferasyonunun p42/44 MAP kinaz aktivasyonu ile sağlandığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca preptinin rat osteblastlarında anti apoptotik etkileri saptanmış ve 5 gün üst üste preptin

enjeksiyonu yapılmasının doz bağımlı olarak kemik kütlesini arttırdığı gözlemlenmiştir (172).

Preptinin etki mekanizmasının araştırıldığı diğer bir çalışmada Liu ve ark.ları konnektif doku growht faktörün (CTGF) preptinin osteoblastik etkilerine aracılık ettiğini bildirmişlerdir. Kemik metabolizma bozukluğu olmayan donörlerden kaza sonrası ameliyat sırasında alınan trabeküler kemikten insan osteoblastları izole edilmiş ve hücre kültürleri oluşturulmuştur. Hücre kültürlerine eklenen preptin konsantrasyonunun 24 saat içerisinde osteoblast proliferasyonunu ve ALP aktivitesini arttırdığı saptanmıştır. Preptinin 10^{-9} M konsantrasyonda maksimum etki gösterdiği görülmüştür. Preptinin ERK sinyal yolağını aktive ederek CTGF gen regülasyonunu sağladığı görülmüş, ERK/CTGF yolağı inhibisyonu ile preptinin osteoblastik etkileri ve ALP aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (177). Hayvan çalışmalarında preptinin osteoblastik etkilerinin kanıtlanması ile sentetik preptin analoglarının üretilmesi ve bu preptin analoglarının osteoporozda anabolik tedavi ajanı olarak kullanılabileceği konusu gündeme gelmiştir. Kowalczyk ve ark.ları kısa aminoasit dizisine sahip preptin analoglarının sentezi ve bu analogların osteoblast proliferasyonu üzerine etkilerini incelemiştir. Biyolojik olarak en kısa preptin fragmanı olan Preptin 1-16'nın osteoblastlar üzerindeki anabolik etkisinin devam ettiğini fakat, uzun preptin analoglarının aksine karbonhidrat metabolizmasını etkilemediğini bildirmişlerdir. Preptin 1-16 peptidinin N terminal bölgesinin osteoblast proliferasyonu ve diferansiasyonu için önemli olduğunu, sentezlenen preptin 1-16 analoglarının da biyolojik aktif form gibi osteoblastik etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Kowalczyk ve ark.larının yaptığı bu çalışmada sentetik en kısa preptin analogu olan Preptin 1-8 ilk kez sentezlenmiş olup osteoblastik etkileri gözlemlenmiştir. Bu kısa peptid analoglarının oral tedavi ajanlarının geliştirilmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (9).

Osteoporoz hastalarında serum lipid düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğu ilişkisinin araştırıldığı Brownbill ve ark.larının bir çalışmada serum TG düzeyleri ile femur boyun KMY arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kemik döngüsü belirteçlerinden osteokalsin, unkarboksile osteokalsin ve üriner N telopeptid ile lipid düzeyleri arasında bir korelasyon görülmemiştir (178). Çalışmamızda osteoporoz grubunda serum TG düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptadık. Brownbill ve arkadaşlarının çalışmasını destekler şekilde lojistik

regresyon analizinde trigliserid düzeylerindeki azalmanın osteoporoz olasılığını arttırdığını saptadık.

VKİ ve KMY arasındaki ilişki literatürde birçok çalışmaya konu olmuştur. VKİ'nin KMY üzerindeki pozitif etkisi ilk olarak Tremollieres ve arkadaşları tarafından ortaya koyulmuştur (179). Reid ve arkadaşları ise bir çalışmalarında kadınlarda KMY ile vücut ağırlığı, VKİ ve yağ kütlesi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve Tremollieres ve ark.larının çalışması ile benzer şekilde VKİ ve KMY arasında pozitif ilişki bildirmiştir (180). Literatürdeki bu sonuçlara benzer şekilde çalışmamızda osteoporoz grubunda vücut ağırlığı, VKİ, yağ ağırlığı ve yağ oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Yüksek VKİ'nin osteoporozda koruyucu faktör olarak karşımıza çıkmasında birtakım mekanizmalar rol oynamaktadır. Kilo artışının kemik yapı üzerindeki mekanik yükü arttırması ve mekanik stresin artması ile birlikte kemik formasyonunda ve kemik mineral yoğunluğunda artışın olması birinci mekanizma olarak izah edilebilir (181). Ayrıca, yağ ağırlığı ve oranı arttıkça adipositlerden salgılanan leptin, adiponektin ve aromataz düzeyleri de artmaktadır. Literatürde leptin ve adiponektin moleküllerinin yüksek KMY ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (182, 183). Diğer bir yandan adipositlerden salgılanan aromataz enzimi sayesinde androjenin östrojen oluşumu sağlanmakta ve östrojenin kemik üzerindeki antirezorptif etkileri açığa çıkmaktadır. Bu durum kemik mineral yoğunluğu artışı ile sonuçlanmaktadır. Bir diğer koruyucu mekanizma ise kilo artışı sonucunda insülin direnci ve hiperinsülinemi oluşumudur. Literatürde pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin, amilin ve preptin hormonlarının kemik üzerine anabolik etkilerini ortaya koyan veriler mevcuttur. Bu etki sayesinde Tip 2 DM, polikistik over sendromu (PCOS), obezite gibi insülin direnci-hiperinsülinemi ile seyreden durumlarda kemik mineral yoğunluğu artışı görülebilmektedir (184, 185).

Literatüre bakıldığında preptin ve VKİ ilişkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan biri Özkan ve ark.ları tarafından yapılmış olup, serum preptin düzeyleri obez ve morbid obez bireylerde düşük kilolu ve hafif kilolu bireylere göre daha yüksek bildirilmiştir (186). Diğer çalışma ise El-Eshmawy ve ark.larının obez, fazla kilolu ve normal kilolu yetişkinlerde serum preptin ve osteokalsin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmadır. Çalışmaya ek hastalığı olmayan 50

obez, 50 fazla kilolu ve 50 normal kilolu hasta alınmıştır. Preptin düzeyleri obez grupta normal ve fazla kilolu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Osteokalsin obez ve fazla kilolu hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Preptin ve osteokalsin düzeyleri arasında negatif korelasyon görülürken, preptin düzeyi ile VKİ ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bel çevresi ve osteokalsin serum preptin düzeyini belirleyici faktörler olarak saptanmıştır (187). Çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde preptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanırken, çalışmadan farklı olarak bel çevresi ile korelasyon saptanmadı. El-Eshmawy ve ark.ları çalışmalarında preptin ile kemik formasyon belirteçlerinden osteokalsin arasındaki ilişkiyi incelerken biz çalışmamızda preptin ile kemik formasyon belirteçlerinden B-ALP, P1NP arasındaki ilişkiyi inceledik. El-Eshmawy ve ark.larının preptin ile osteokalsin arasında bildirdiği negatif korelasyonun aksine çalışmamızda B-ALP, P1NP ile preptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca, çalışmamızda VKİ ve B-ALP'yi serum preptin düzeyinin belirleyici faktörleri olarak tespit ettik.

Literatür incelendiğinde diğer bir hiperinsülinemik durum olan ve kilo artışı ile yakın ilişkisi gösterilen polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda serum preptin düzeylerinin araştırıldığı iki çalışma göze çarpmaktadır. Bu çalışmalarda preptin ile metabolik parametrelerin ilişkisi de ele alınmıştır. İlk olarak Mierzwicka ve ark.larının yaptığı çalışmada PKOS tanılı kadın hastalarda preptin düzeyleri incelenmiş, çalışmaya 73 PKOS hastası ve 61 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Serum preptin düzeyi PKOS hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızın aksine preptin düzeyi ile VKİ arasında korelasyon saptanmamış, literatürden farklı olarak da bel çevresi ve preptin düzeyi arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak jinoid obezitenin abdominal obeziteye göre serum preptin düzeylerini daha çok arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Serum LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, açlık glukozu, açlık insülini ve insülin direnci ile serum preptin düzeyi arasında ilişki saptamamışlardır (188). Çalışmamızda Mierzwicka ve ark.larının çalışmasına benzer şekilde serum preptin düzeyi ile LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, glukoz düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. PKOS hastalarında glukoz metabolizma bozukluğunun ele alındığı diğer bir çalışmada ise Bu ve ark.ları PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve serum preptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi

incelemiştir. Çalışmaya 63 PCOS hastası (33 normal glukoz toleransı, 30 bozulmuş glukoz toleransı), 63 kontrol grubu (35 normal glukoz toleransı, 28 bozulmuş glukoz toleransı) dahil edilmiştir. Çalışmada serum preptin düzeyinin PKOS varlığından ziyade bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Serum preptin düzeyi ile insülin direnci, açlık kan glukozu, 2. saat OGTT, trigliserid ve kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (189). Çalışmamızda Bu ve ark.larının çalışmasından farklı olarak insülin direnci ve 2. saat OGTT değerlendirilmemekle birlikte preptin düzeyi ile trigliserid, açlık kan glukozu ve kan basıncı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Glukoz metabolizma bozukluğu ve preptin ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıdaki çalışmalardan olan Yang ve ark.larının çalışmasında bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM tanısı olan hastalardaki serum preptin düzeyleri araştırılmıştır. Preptin düzeyi Tip 2 DM hastalarında bozulmuş glukoz toleransı olan hastalara göre daha düşük, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca serum preptin düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Preptin düzeyleri ile diastolik kan basıncı, TG, total kolesterol, serbest yağ asidi, OGTT 2. saat glukozu, insülin direnci ve HbA1c düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum preptin düzeyini etkileyen faktörler TG, HDL, serbest yağ asidi ve diastolik kan basıncı olarak tespit edilmiştir. Yaş, VKİ, yağ oranı ile korelasyon saptanmamıştır (190). Bizim çalışmamızda ise preptin düzeyi yaş ile negatif korelasyon; vücut ağırlığı, VKİ, yağ oranı ile pozitif korelasyon gösterirken TG, HDL, ve diastolik kan basıncı ile korelasyon saptanmamıştır. Çalışmalar arasındaki bu farklılık çalışma dizaynı, hasta popülasyonlarındaki ve sayılarındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir diye düşünmekteyiz. Yang ve ark.ları çalışmalarında preptinin glukoz, lipid metabolizması ve insülin direnci ile arasında potansiyel bir ilişki olduğunu, fakat daha önceden yapılmış rat çalışmalarından farklı olarak preptinin insülin sekresyonunu etkilemediğini rapor etmiştir.

Preptinin kemik ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra vasküler kalsifikasyon etkisi de literatürde araştırma konusu olmuştur. Vasküler parametreler üzerine preptin etkisinin araştırıldığı çalışmalar tarandığında literatürde esansiyel hipertansiyon ve koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda serum preptin düzeylerinin

incelendiği iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki olan Cai ve ark.larının bir çalışmasında esansiyel hipertansiyon hastalarında serum preptin düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. Kan basıncı artışının serum preptin düzeyini azalttığı, total kolesterol ve LDL düzeylerindeki artışın ise serum preptin düzeyini arttırdığı tespit edilmiştir. Serum preptin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Karotiste aterosklerotik plak konfigürasyonu olan hastalarda olmayanlara göre serum preptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. VKİ ile preptin ilişkisinin saptandığı çalışmaların aksine bu çalışmada preptin ve VKİ arasında bir ilişki saptanmamıştır (191). Çalışma dizaynımızdan ötürü aterosklerotik plak konfigürasyonu gibi vasküler patolojileri değerlendirmemekle birlikte, serum preptin düzeyleri ile kan basıncı ve lipid parametreleri arasında bir ilişki saptamadık. Preptinin vasküler parametreler üzerine etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada Li ve ark.ları serum preptin düzeyinin koroner arter kalsifikasyonu üzerindeki etkisini araştırmıştır. Koroner arter kalsifikasyonu olan 118 hasta (Agatston skoru>0) ve olmayan 102 hasta (Agatston skoru=0) çalışmaya dahil edilmiştir. Serum preptin düzeyi koroner arter kalsifikasyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda Li ve ark.larının çalışmasının tersine düşük preptin düzeyi ile seyreden osteoporozlu hastalarda artmış vasküler kalsifikasyon riski bildirilmiştir (192, 193). Serum preptin düzeyi ile vasküler parametreler arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net değildir (176).

Çalışmamızın kısıtlayıcı önemli faktörlerinden biri çalışmaya alınan olgu sayısının az olmasıdır. Diğer kısıtlayıcı bir faktör de çalışmanın kesitsel özelliğinden dolayı preptin düzeylerindeki düşüklüğün neden-sonuç ilişkisini açıklayamıyor olmasıdır. Çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması da diğer bir kısıtlayıcı faktör olarak görünmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda postmenapozal osteoporoz tanılı hastalarda serum preptin düzeylerinin kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyon belirteçleri ile ilişkisini araştırdık. Sonuçta serum preptin düzeylerinin postmenapozal osteoporozlu hasta grubunda postmenapozal sağlıklı gruba göre düşük saptadık ve preptin düzeylerinin postmenapozal kadınlarda osteoporoz varlığını belirleyen bir faktör olduğunu gördük. Serum preptin düzeylerindeki azalma osteoporoz tanı olasılığını arttırmaktaydı. Ayrıca yaş, VKİ, PTH ve TG düzeylerinin osteoporoz grubunu belirleyen diğer parametreler olduğunu tesbit ettik. Preptin düzeyleri ile B-ALP, P1NP, total kalça, femur boynu ve L1-L4 vertebra kemik mineral yoğunlukları arasında pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca, vücut kitle indeksi ve B-ALP'nin serum preptin düzeyini belirleyen bağımsız faktörler olduğunu tespit ettik. Bu bulgular çalışmamızın dizaynından dolayı neden-sonuç ilişkisini açıklamıyor olsa da serum preptin düzeylerinin osteoporoz tanısında bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız postmenapozal osteoporoz tanısında serum preptin düzeylerine ve serum preptin düzeylerinin kemik mineral yoğunluğu ve kemik formasyon belirteçleri ile ilişkisine dikkat çekmekte, bu konuda geniş kapsamlı in vitro ve in vivo daha fazla prospektif çalışma ihtiyacını ortaya koymaktadır. Bulduğumuz sonuçlar aşağıda ayrıntılı olarak maddeler halinde belirtilmiştir.

1. Osteoporoz grubunun yaş ortalaması 63.06 ± 7.92 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 56.28 ± 6.61 yıl idi. Osteoporoz grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$).
2. Vücut kitle indeksi, osteoporoz grubunda 26.44 ± 4.34 kg/m², kontrol grubunda 31.23 ± 4.8 kg/m² idi. VKİ osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$).
3. Vücut ağırlığı, boy, bel çevresi ve kalça çevresi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Bel/kalça oranı çalışma grupları arasında benzerdi ($p = 0.662$).

4. Osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre yağ ağırlığı ($p<0.001$) yağ oranı ($p<0.001$), kas ağırlığı ($p<0.001$), yağsız kas ağırlığı ($p<0.001$), bazal metabolizma hızı ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.
5. Çalışma gruplarının sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.428$, $p=0.564$).
6. Parathormon düzeyi osteoporoz grubunda $97,19 \pm 34,74$ ng/L, kontrol grubunda 80.52 ± 1.33 ng/L idi. Parathormon düzeyi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.03$).
7. Osteoporoz ve kontrol grupları arasında kalsiyum ($p=0.333$), fosfor ($p=0.842$), D vitamini ($p=0.718$), ALP ($p=0.236$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
8. Serum ürik asit düzeyi osteoporoz grubunda 4.25 ± 1.16 µg/dl, kontrol grubunda 4.85 ± 0.88 µg/dl idi. Serum ürik asit düzeyleri osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.014$).
9. Serum lipid profili değerlendirildiğinde trigliserid düzeyi osteoporoz grubunda 144.43 ± 93.00 mg/dl, kontrol grubunda 190.48 ± 114.04 mg/dl idi. Serum trigliserid düzeyi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.008$).
10. B- ALP düzeyi osteoporoz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.033$).
11. Osteoporoz hastalarında serum P1NP düzeyleri daha düşüktü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.645$).
12. Serum preptin düzeyleri osteoporoz grubunda 375.85 ± 188.51 ng/L, kontrol grubunda 668.69 ± 303.27 ng/L idi. Serum preptin düzeyi osteoporoz grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$).
13. Preptin için optimum cut-off değeri 356.925 ng/L olarak belirlendi (Duyarlılık (Sensitivity) = %71.1, Özgüllük (Specificity) = %85.7).
14. Serum preptin düzeyleri ile B- ALP ($r=0.635$ $p<0.001$) ve P1NP ($r=0.437$ $p<0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
15. Serum preptin düzeyleri ile L1- L4 T skoru ($r=0.473$ $p<0.001$), femur boyun T skoru ($r=0.468$ $p<0.001$) ve kalça T skoru ($r=0.524$ $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

16. Serum preptin düzeyleri ile L1- L4 KMY ($r=0.483$ $p<0.001$), femur boyun KMY ($r=0.46$ $p<0.001$) ve kalça KMY ($r=0.508$ $p<0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
17. Serum preptin düzeylerindeki artışın osteoporoz tanısı olasılığını azalttığı tespit edildi (OR:0.994, %95 G.A.:0.990- 0.999, $p=0.013$).
18. Yaş artışının osteoporoz tanısı olasılığını arttırdığı saptandı (OR: 1.226, %95 G.A.: 1.077- 1.396, $p=0.002$).
19. Serum PTH düzeyindeki artışın osteoporoz tanısı olasılığını arttırdığı saptandı (OR:1.031, %95 G.A.: 1.004-1.058, $p=0.024$).
20. VKİ artışının osteoporoz tanısı olasılığının azalttığı saptandı (OR: 0.691, %95 G.A.: 0.558- 0.855, $p=0.001$).
21. Trigliserid düzeylerindeki artışın osteoporoz tanısı olasılığını azalttığı saptandı (OR: 0.990, %95 G.A.: 0.981-0.999, $p=0.037$).
22. VKİ artışının preptin düzeylerini belirgin arttırdığı görüldü (β : 0.188, %95 G.A.: 0.337-19.876, $p=0.042$).
23. B-ALP düzeyindeki artışın preptin düzeyini pozitif yönde anlamlı olarak etkilediği saptandı (β :0.521, %95 G.A.: 34.63-114.69, $p<0.001$).

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis International*. 2012;23(3):949-55.
2. Derneği TEvM. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019:1-3.
3. Chesnut III CH, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnston Jr CC, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *The American journal of medicine*. 1997;102(1):29-37.
4. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2011;49(8):1271-4.
5. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes A, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis international*. 2011;22(2):391-420.
6. Watts N, Bilezikian J, Camacho P, Greenspan S, Harris S, Hodgson S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine practice*. 2010;16(Supplement 3):1-37.
7. Krege J, Lane NE, Harris J, Miller P. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014;25(9):2159-71.
8. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clinical chemistry*. 2017;63(2):464-74.
9. Kowalczyk R, Yang SH, Brimble MA, Callon KE, Watson M, Park Y-E, et al. Synthesis of truncated analogues of preptin-(1–16), and investigation of their ability to stimulate osteoblast proliferation. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2014;22(14):3565-72.
10. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 1999.
11. Sinaki M. Nonpharmacologic interventions: exercise, fall prevention, and role of physical medicine. *Clinics in geriatric medicine*. 2003;19(2):337-59.
12. Gowen M. Cytokines regulate bone cell function. *Rheumatol Rev*. 1991;1:43-50.
13. Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Current rheumatology reports*. 2003;5(3):222-6.
14. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *Journal of bone and mineral research*. 2011;26(2):229-38.
15. Xu F, Teitelbaum SL. Osteoclasts: new insights. *Bone research*. 2013;1(1):11-26.
16. Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than ‘bone eaters’. *Trends in molecular medicine*. 2014;20(8):449-59.
17. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast differentiation and bone matrix formation in vivo and in vitro. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2017;23(3):268-80.

18. Aubin JE. Advances in the osteoblast lineage. *Biochemistry and Cell Biology*. 1998;76(6):899-910.
19. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:121-45.
20. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(Supplement 3):S131-S9.
21. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(33):25103-8.
22. Kim J-M, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim J-H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073.
23. Fixe P, Praloran V. M-CSF: haematopoietic growth factor or inflammatory cytokine? *Cytokine*. 1998;10(1):32-7.
24. Stanley E, Cifone M, Heard P, Defendi V. Factors regulating macrophage production and growth: identity of colony-stimulating factor and macrophage growth factor. *The Journal of experimental medicine*. 1976;143(3):631-47.
25. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-42.
26. Li J, Sarosi I, Yan X-Q, Morony S, Capparelli C, Tan H-L, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(4):1566-71.
27. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki S-I, Yano K, Fujise N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*. 1998;139(3):1329-37.
28. Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-19.
29. Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian W-P, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*. 2007;109(9):3839-48.
30. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine & growth factor reviews*. 2004;15(6):457-75.
31. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:781-810.
32. Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, Uehara S, Ishihara A, Mizoguchi T, et al. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nature medicine*. 2012;18(3):405.
33. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan J, Chesi A, Ahluwalia TS, et al. Life-course genome-wide association study meta-analysis of total body BMD and assessment of age-specific effects. *The American Journal of Human Genetics*. 2018;102(1):88-102.
34. Koller DL, Zheng HF, Karasik D, Yerges-Armstrong L, Liu CT, McGuigan F, et al. Meta-analysis of genome-wide studies identifies WNT16 and ESR1 SNPs associated with bone mineral density in premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(3):547-58.
35. Movérare-Skrtic S, Henning P, Liu X, Nagano K, Saito H, Börjesson AE, et al. Osteoblast-derived WNT16 represses osteoclastogenesis and prevents cortical bone fragility fractures. *Nature medicine*. 2014;20(11):1279-88.

36. Tonna S, Takyar FM, Vrahnas C, Crimeen-Irwin B, Ho PW, Poulton IJ, et al. EphrinB2 signaling in osteoblasts promotes bone mineralization by preventing apoptosis. *The FASEB Journal*. 2014;28(10):4482-96.
37. Green DR, Ferguson TA. The role of Fas ligand in immune privilege. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2001;2(12):917-24.
38. Wajant H. The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science*. 2002;296(5573):1635-6.
39. Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV, Carroll JS, Lane TF, Freedman LP, et al. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *The EMBO journal*. 2008;27(3):535-45.
40. Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell*. 1993;75(7):1389-99.
41. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nature medicine*. 2011;17(11):1473-80.
42. Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, Kodama T, Kumanogoh A, Takayanagi H. Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature*. 2012;485(7396):69-74.
43. Schwab W, Schulze E, Witt M, Funk RH, Kasper M. Immunohistochemical localization of the differentiation marker E11 in dental development of rats. *Acta histochemica*. 1999;101(4):431-6.
44. Guo D, Zhao H, Mishina Y, Feng J, Harris S, Bonewald L. Mice with Targeted Deletion of E11/gp38 in Late Osteoblasts Have Reduced Canaliculi per Osteocyte Which May Be Responsible for The Enhanced Trabecular Bone Volume. FR0268. *J Bone Min Res*. 2009;24:S126.
45. Tanaka-Kamioka K, Kamioka H, Ris H, Lim SS. Osteocyte shape is dependent on actin filaments and osteocyte processes are unique actin-rich projections. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(10):1555-68.
46. Mikuni-Takagaki Y, Kakai Y, Satoyoshi M, Kawano E, Suzuki Y, Kawase T, et al. Matrix mineralization and the differentiation of osteocyte-like cells in culture. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(2):231-42.
47. Qing H, Divieti Pajevic P, Barry K, Dusevich V, Wysolmerski J, Bonewald L. PTHR1 in osteocytes plays a major role in perilacunar remodeling through the activation of "osteoclastic" genes in osteocytes. *J Bone Miner Res*. 2010;25(Suppl 1):S25.
48. Chambers T, Darby J, Fuller K. Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoclastic resorption. *Cell and tissue research*. 1985;241(3):671-5.
49. Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML. Candidates for the mechanosensory system in bone. 1991.
50. Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell metabolism*. 2007;5(6):464-75.
51. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, Torrisi V, Lindner B, Mangiafico RA, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(5):2248-53.
52. Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/ β -catenin signaling. *Journal of bone and mineral research*. 2009;24(10):1651-61.
53. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(20):19883-7.

54. Van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, Visser A, van der Horst G, Karperien M, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(1):19-28.
55. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PloS one*. 2011;6(10):e25900.
56. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289(5484):1504-8.
57. Lam J, Nelson CA, Ross FP, Teitelbaum SL, Fremont DH. Crystal structure of the TRANCE/RANKL cytokine reveals determinants of receptor-ligand specificity. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(7):971-9.
58. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Current pharmaceutical design*. 2001;7(8):613-35.
59. Centrella M, McCarthy T, Canalis E. Transforming growth factor-beta and remodeling of bone. *JBJS*. 1991;73(9):1418-28.
60. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*. 1988;242(4885):1528-34.
61. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor- β 1: Tale of a strained relationship. *Matrix biology*. 2015;47:54-65.
62. Dallas SL, Park-Snyder S, Miyazono K, Twardzik D, Mundy GR, Bonewald L. Characterization and autoregulation of latent transforming growth factor beta (TGF beta) complexes in osteoblast-like cell lines. Production of a latent complex lacking the latent TGF beta-binding protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(9):6815-21.
63. Ryu J, Kim HJ, Chang EJ, Huang H, Banno Y, Kim HH. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. *The EMBO journal*. 2006;25(24):5840-51.
64. Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, et al. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature*. 2009;458(7237):524-8.
65. Zhao C, Irie N, Takada Y, Shimoda K, Miyamoto T, Nishiwaki T, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. *Cell metabolism*. 2006;4(2):111-21.
66. Takeshita S, Fumoto T, Matsuoka K, Park K-a, Aburatani H, Kato S, et al. Osteoclast-secreted CTHRC1 in the coupling of bone resorption to formation. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(9):3914-24.
67. Matsuoka K, Park Ka, Ito M, Ikeda K, Takeshita S. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(7):1522-30.
68. Bennett CN, Longo KA, Wright WS, Suva LJ, Lane TF, Hankenson KD, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(9):3324-9.
69. Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. *Nature*. 2018;561(7722):195-200.
70. Chang MK, Raggatt L-J, Alexander KA, Kuliwaba JS, Fazzalari NL, Schroder K, et al. Osteal tissue macrophages are intercalated throughout human and mouse bone lining tissues and regulate osteoblast function in vitro and in vivo. *The Journal of Immunology*. 2008;181(2):1232-44.
71. Brandi ML, Collin-Osdoby P. Vascular biology and the skeleton. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(2):183-92.

72. Utting J, Robins S, Brandao-Burch A, Orriss I, Behar J, Arnett T. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts. *Experimental cell research*. 2006;312(10):1693-702.
73. Deckers MM, Karperien M, van der Bent C, Yamashita T, Papapoulos SE, Löwik CW. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors during osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2000;141(5):1667-74.
74. Tang W, Yang F, Li Y, de Crombrughe B, Jiao H, Xiao G, et al. Transcriptional regulation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) by osteoblast-specific transcription factor Osterix (Osx) in osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(3):1671-8.
75. Chim SM, Qin A, Tickner J, Pavlos N, Davey T, Wang H, et al. EGFL6 promotes endothelial cell migration and angiogenesis through the activation of extracellular signal-regulated kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(25):22035-46.
76. Harvey NC, Cooper C. Osteoporosis: a lifecourse epidemiology approach to skeletal Health: CRC Press; 2018.
77. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(10):1965-73.
78. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggia C, Gao Y, Qian WP, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN- γ -induced class II transactivator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(18):10405-10.
79. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2012;41(3):475-86.
80. Herman BC, Cardoso L, Majeska RJ, Jepsen KJ, Schaffler MB. Activation of bone remodeling after fatigue: differential response to linear microcracks and diffuse damage. *Bone*. 2010;47(4):766-72.
81. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;144:132-7.
82. Garg M, Tandon N, Marwaha R, Menon A, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clinical endocrinology*. 2014;80(1):41-6.
83. Al-Shoha A, Qiu S, Palnitkar S, Rao DS. Osteomalacia with bone marrow fibrosis due to severe vitamin D deficiency after a gastrointestinal bypass operation for severe obesity. *Endocrine Practice*. 2009;15(6):528-33.
84. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2010;31(3):266-300.
85. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, Leslie WD, McCloskey E. FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric*. 2015;18(sup2):2-9.
86. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, et al. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Archives of osteoporosis*. 2012;7(1-2):229-35.
87. Kanis J, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporosis international*. 2000;11(8):669-74.
88. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2006;17(12):1726-33.

89. Davies K, Stegman M, Heaney R, Recker R. Prevalence and severity of vertebral fracture: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporosis international*. 1996;6(2):160-5.
90. Jordan K, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2002;16(5):795-806.
91. Gonnelli S, Caffarelli C, Maggi S, Rossi S, Siviero P, Gandolini G, et al. The assessment of vertebral fractures in elderly women with recent hip fractures: the BREAK Study. *Osteoporosis International*. 2013;24(4):1151-9.
92. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
93. Kanis J, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby A. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003;32(5):468-73.
94. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone*. 2009;44(5):734-43.
95. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, et al. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Archives of osteoporosis*. 2012;7(1):229-35.
96. Leslie WD, Majumdar S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. High fracture probability with FRAX® usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporosis International*. 2012;23(1):391-7.
97. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2014;25(10):2359-81.
98. Kirazlı Y, Çalış FA, El Ö, Kutsal YG, Peker Ö, Sindel D, et al. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Archives of Osteoporosis*. 2020;15(1):1-14.
99. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği*. 2019:11-4.
100. Messina C, Bandirali M, Sconfienza LM, D'Alonzo NK, Di Leo G, Papini GDE, et al. Prevalence and type of errors in dual-energy x-ray absorptiometry. *European radiology*. 2015;25(5):1504-11.
101. Kanis J, Johnell O, Odén A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2006;17(4):527-34.
102. Sindel D, Gula G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi*. 2015;21(1).
103. Raisz LG. Screening for osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(2):164-71.
104. Derneği TEvM. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019:14.
105. Tüzün F. Osteoporozun Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi". *Osteoporoz Sempozyumu*. 1999:9-15.
106. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*. 2020;26:1-46.
107. Chew CK, Clarke BL. Biochemical testing relevant to bone. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2017;46(3):649-67.

108. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clinical biochemistry*. 2009;42(10-11):929-42.
109. Delmas P, Malaval L, Arlot M, Meunier P. Serum bone Gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone*. 1985;6(5):339-41.
110. Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kötting J, Bartl R, Felsenberg D, Pfeilschifter J, et al. Performance evaluation of automated assays for β -CrossLaps, N-MID-Osteocalcin and intact parathyroidhormone (BIOROSE Multicenter Study). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2004;42(1):90-5.
111. Melkko J, Hellevik T, Risteli L, Risteli J, Smedsrød B. Clearance of NH₂-terminal propeptides of types I and III procollagen is a physiological function of the scavenger receptor in liver endothelial cells. *The Journal of experimental medicine*. 1994;179(2):405-12.
112. Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR. Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clinical Chemistry*. 1997;43(11):2058-63.
113. Gertz B, Clemens J, Holland S, Yuan W, Greenspan S. Application of a new serum assay for type I collagen cross-linked N-telopeptides: assessment of diurnal changes in bone turnover with and without alendronate treatment. *Calcified tissue international*. 1998;63(2):102-6.
114. Herrmann M, Seibel M. The amino-and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review. *Clinica Chimica Acta*. 2008;393(2):57-75.
115. Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. *European journal of endocrinology*. 1999;140(4):332-7.
116. Lv Y, Wang G, Xu W, Tao P, Lv X, Wang Y. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear κ B ligand. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;9(1):143-6.
117. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part I: biochemistry and variability. *The Clinical biochemist Reviews/Australian Association of Clinical Biochemists*. 2005;26(4):97.
118. Garnero P. The utility of biomarkers in osteoporosis management. *Molecular diagnosis & therapy*. 2017;21(4):401-18.
119. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine practice*. 2010;16:1-37.
120. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(3):254-62.
121. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016. *Endocrine Practice*. 2016;22(s4):1-42.
122. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama*. 2003;290(13):1729-38.
123. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(6):817-28.
124. Richman S, Edusa V, Fadiel A, Naftolin F. Low-dose estrogen therapy for prevention of osteoporosis: working our way back to monotherapy. *Menopause*. 2006;13(1):148-55.

125. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(7):618-29.
126. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Jama*. 1999;282(7):637-45.
127. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Annals of internal medicine*. 2014;161(10):711-23.
128. Austin LA, Heath III H. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(5):269-78.
129. Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *The American journal of medicine*. 2000;109(4):267-76.
130. Russell R, Watts N, Ebetino F, Rogers M. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international*. 2008;19(6):733-59.
131. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(1):1-23.
132. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(1):3-23.
133. Group KDIGOC-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement*. 2009(113):S1-S130.
134. McClung MR, Ebetino FH. History of risedronate. *Bone*. 2020;137:115407.
135. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):517-25.
136. Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S. Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Current medical research and opinion*. 2015;31(4):757-65.
137. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(18):1809-22.
138. Wark J, Bensen W, Recknor C, Ryabitsheva O, Chiodo J, Mesenbrink P, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporosis International*. 2012;23(2):503-12.
139. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(18):1799-809.
140. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development*. 1998;12(9):1260-8.

141. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(8):756-65.
142. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *Journal of the American Medical Association*. 1934;102(16):1276-87.
143. Reeve J, Hesp R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli J, et al. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet*. 1976;307(7968):1035-8.
144. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine*. 2001;344(19):1434-41.
145. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH (1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicologic pathology*. 2004;32(4):426-38.
146. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(12):2429-37.
147. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *Cmaj*. 2006;175(1):52-9.
148. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(5):412-20.
149. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1532-43.
150. Amgen. Amgen and UCB announce top-line phase 3 data from active-comparator study of EVENITY™(Romosozumab) in postmenopausal women with osteoporosis. 2017.
151. Khosla S. Olanacatib: location and timing are everything. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(3):506-8.
152. Langdahl B, Binkley N, Bone H, Gilchrist N, Resch H, Rodriguez Portales J, et al. Olanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(11):2251-8.
153. Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan S, McClung MR, Nakamura T, et al. Olanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Olanacatib Fracture Trial. *Osteoporosis International*. 2015;26(2):699-712.
154. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Gueñabens N, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-7.
155. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(6):555-65.
156. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu J-L, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine reviews*. 2001;22(1):53-74.

157. Guevara-Aguirre J, Guevara A, Palacios I, Pérez M, Prócel P, Terán E. GH and GHR signaling in human disease. *Growth Hormone & IGF Research*. 2018;38:34-8.
158. De Groot JWB, Rijkhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(4):979-93.
159. Han V, D'Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science*. 1987;236(4798):193-7.
160. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(35):4277.
161. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith–Wiedemann syndrome. *European journal of human genetics*. 2010;18(1):8-14.
162. Ellsworth DL, Hewett-Emmett D, Li W-H. Evolution of base composition in the insulin and insulin-like growth factor genes. *Molecular biology and evolution*. 1994;11(6):875-85.
163. BUCHANAN CM, PHILLIPS AR, COOPER GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β -cells and enhances insulin secretion. *Biochemical Journal*. 2001;360(2):431-9.
164. Höög A, Grimelius L, Falkmer S, Sara VR. A high-molecular IGF-2 immunoreactive peptide (pro-IGF-2?) in the insulin cells of the islets of Langerhans in pancreas of man and rat. *Regulatory peptides*. 1993;47(3):275-83.
165. Buchanan CM, Peng Z, Cefre A, Sarojini V. Preptin analogues: chemical synthesis, secondary structure and biological studies. *Chemical Biology & Drug Design*. 2013;82(4):429-37.
166. Chang AL-AT. The biological characterization of preptin, an incretin-like hormone: ResearchSpace@ Auckland; 2009.
167. Aydin S, Celik O, Gurates B, Sahin İ, Ulas M, Yilmaz M, et al. Concentrations of preptin, salusins and hepcidins in plasma and milk of lactating women with or without gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;49:123-30.
168. Cheng K-C, Li Y-X, Asakawa A, Ushikai M, Kato I, Sato Y, et al. Characterization of preptin-induced insulin secretion in pancreatic-cells. *Journal of endocrinology*. 2012;215(1):43.
169. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, Celik N, Dogan D, Botan E, et al. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatology*. 2011;31(5):350-5.
170. van Doorn J. Insulin-like growth factor-II and bioactive proteins containing a part of the E-domain of pro-insulin-like growth factor-II. *BioFactors*. 2020.
171. Reid IR, Cornish J, Baldock PA. Nutrition-related peptides and bone homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(4):495-500.
172. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin J, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic β -cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(1):E117-E22.
173. Xiao C, Li W, Lu T, Wang J, Han J. Preptin promotes proliferation and osteogenesis of MC3T3-E1 cells by upregulating β -catenin expression. *IUBMB life*. 2019;71(7):854-62.
174. Aahmad SNS, Nourollahi S, Kazerouni F, Kianmehr N, Hajipour H, Sanajou D, et al. Investigation of the relation between bone mass density and serum preptin levels in pre-and postmenopausal women. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2018;36(6):710-5.

175. Li N, Zheng Y-B, Han J, Liang W, Wang J-Y, Zhou J-R, et al. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14(1):1-5.
176. Li B, Li Y, Zhang T, Song L, Lei C, Zhao Y, et al. Preptin is a new predictor of coronary artery calcification. *Clinica Chimica Acta*. 2018;485:133-8.
177. Liu Y-S, Lu Y, Liu W, Xie H, Luo X-H, Wu X-P, et al. Connective tissue growth factor is a downstream mediator for preptin-induced proliferation and differentiation in human osteoblasts. *Amino Acids*. 2010;38(3):763-9.
178. Brownbill R, Ilich J. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of Women's Health*. 2006;15(3):261-70.
179. Vesterby A, Mosekilde L, Gundersen H, Melsen F, Mosekilde L, Holme K, et al. Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. *Bone*. 1991;12(3):219-24.
180. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1992;75(1):45-51.
181. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, type 2 diabetes and bone in adults. *Calcified tissue international*. 2017;100(5):528-35.
182. Cornish J, Callon K, Bava U, Lin C, Naot D, Hill B, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *Journal of Endocrinology*. 2002;175(2):405-16.
183. Lenchik L, Register T, Hsu F, Lohman K, Nicklas B, Freedman B, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*. 2003;33(4):646-51.
184. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S493-S514.
185. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO, Guzick DS, Winters SJ. Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3496-506.
186. Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Citil C, et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
187. El-Eshmary M, Abdel Aal I. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2015;40(3):218-22.
188. Mierzwicka A, Kuliczowska-Plaksej J, Kolačkov K, Bolanowski M. Preptin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(6):470-5.
189. Bu Z, Kuok K, Meng J, Wang R, Xu B, Zhang H. The relationship between polycystic ovary syndrome, glucose tolerance status and serum preptin level. *Reproductive biology and endocrinology*. 2012;10(1):1-5.
190. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Annals of medicine*. 2009;41(1):52-6.
191. Cai H, Liu Q, Dong X, Cai Y, Yao J, Liu Y. Plasma preptin levels are decreased in patients with essential hypertension. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;73(5):274-8.
192. Chuang TL, Koo M, Wang YF. Association of Bone Mineral Density and Coronary Artery Calcification in Patients with Osteopenia and Osteoporosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(9).

193. Zhu J, Guo F, Zhang J, Mu C. Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly. *Minerva medica*. 2019;110(1):12-7.

