

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN SAĞLIKLI SEDANTER
ERKEKLERDE OSTEOKALSİN DÜZEYLERİ VE
ADİPOMİYOKİNLERLE İLİŞKİSİ**

Sema SAYHARMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof.Dr. Muaz BELVİRANLI

KONYA- 2019

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN SAĞLIKLI SEDANTER
ERKEKLERDE OSTEOKALSİN DÜZEYLERİ VE
ADİPOMİYOKİNLERLE İLİŞKİSİ**

Sema SAYHARMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof.Dr. Muaz BELVİRANLI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 18202014 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA- 2019

i. ONAY SAYFASI

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Sema Sayharman tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof.Dr. Nilsel OKUDAN

Selçuk Üniversitesi



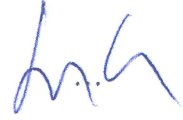
Danışman : Prof.Dr. Muaz BELVİRANLI

Selçuk Üniversitesi



Üye : Doç.Dr. Leyla AYDIN

Necmettin Erbakan Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir..

Prof.Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Obezite, dünya çapında giderek yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunudur. Tıbbi tedavisi ve önlemesi için yeni stratejilere ihtiyaç duyan en yaygın, kronik hastalıklardan biridir. Kilolu ve obez bireylerin önemli bir kısmında insülin direnci belirtileri görülmekte ve bu da metabolik sendroma neden olabilmektedir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından salgılanır ve karboksilasyon yoluyla posttranslasyonel modifikasyona uğrar, bu onun hidroksiapatite ve kemiğe bağlanmasını kolaylaştırır. Son yıllarda artan kanıtlar, kemiğin bir endokrin organ olduğunu göstermiştir ve osteokalsin, kemik ve enerji metabolizması arasındaki ilişkinin önemli bir faktörüdür. İrisin iskelet kasından egzersizle ilişkili olarak salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır. İrisinin kemik metabolizması ve kan lipidleriyle olan muhtemel ilişkisinin obez bireylerde değerlendirilmesi adipoz doku ve kemik ilişkisine yeni bir bakış açısı sağlayacaktır.

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Tez çalışmamda, her türlü desteği sağlayan, karşılaştığım problemlerin çözümünde her aşamada yardımcı olan danışman hocam Doç.Dr.Muaz BELVİRANLI'ya ve Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Nilsel OKUDAN'a ve bu araştırmayı yapmama izin veren Özel BLC Tıp Merkezine ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Obezite.....	1
1.1.1.Obezitenin Belirlenmesi.....	2
1.2.Osteokalsin	3
1.2.1.Fertilite ve OC reseptörünün keşfi	7
1.2.2.Osteokalsin ve metabolizma	8
1.2.3.Osteokalsin ve obezite ilişkisi.....	9
1.3.İrisin.....	9
1.3.1.İrisin ve Obezite	10
2.GEREÇ ve YÖNTEM	13
2.1.Hasta Seçimi ve Gruplama	13
2.2.Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler	14
2.3.İstatistiksel Analizler	16
3.BULGULAR.....	17
4.TARTIŞMA.....	23
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	25
6.KAYNAKLAR.....	26
7.EKLER.....	32
EK A: Etik Kurul Onayı.....	32
8.ÖZGEÇMİŞ.....	33

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATP	: Adenosin-trifosfat
BAT	: Kahverengi yağ dokusu
CRP	: C-reaktif protein
CDC	: ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
FM	: Yağ kitlesi
FNDC5	: Fibronektin tip III domain 5
GPRC6A	: OC reseptörü
HA	: Hidroksilapatit
HFD	: Yüksek yağlı diyet
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	: İnsülin direnci testi
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Lüteinizan hormon
OC	: Osteokalsin
OD	: Optik yoğunluk
PGC-1 α	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama kofaktör -1 α
T2DM	: Tip 2 diyabet
TG	: Trigliserit
UCP1	: Eşleşmemiş protein-1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WAT	: Beyaz yağ dokusu
WHR	: Bel-kalça oranı

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Obez ve Obez Olmayan Sağlıklı Sedanter Erkeklerde Osteokalsin Düzeyleri ve Adipomiyokinlerle İlişkisi

Sema Sayharman

Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA – 2019

Bu tezin amacı, sağlıklı sedanter erkeklerde obezitenin osteokalsin, irisin ve lipid profili üzerine etkisi ve bu parametreler arasındaki muhtemel ilişkinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya 20-30 yaşları arasında kronik rahatsızlığı olmayan vücut kitle indeksine göre ayrılmış 14 normal ve 14 obez toplam 28 gönüllü sedanter erkek alınmıştır. Katılımcılar boy, kilo ve vücut yağ yüzdelere göre normal kilolu sedanter erkekler (n=14) ve orta obez aralığındaki sedanter erkekler (n=14) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Katılımcılardan alınan kanlarda osteokalsin ve bir adipomiyokin olan irisin düzeylerine ek olarak lipid profili seviyeleri ölçülmüştür. Vücut analizleri yapılarak kilo, boy, bazal metabolizma hızı, vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranı ölçülmüştür. Çalışma sonucunda elde edilen veriler gruplara göre karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

Çalışmamızda osteokalsin ve irisin düzeyleri obez grupta obez olmayan gruba göre daha düşüktü ($p<0,05$).

Anahtar sözcükler: İrisin; Kolesterol; Obezite; Osteokalsin; Trigliserid.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Levels of Osteocalcin in Obese and Non-obese Healthy Sedentary Men and it is Relation with Adipomyokines

Sema Sayharman

Department of Physiology (Medicine)

MASTER THESIS / KONYA-2019

The aim of this thesis is to investigate the effect of obesity on osteocalcin, irisin and lipid profile in healthy sedentary men and the possible relationship between these parameters.

A total of 28 (14 normal and 14 obese) sedentary and healthy men whose aged between 20-30, were included in the study. Participants were divided into two groups as normal weight sedentary men (n = 14) and sedentary men (n = 14) in the class I obesity range, according to height, weight and body fat percentage. Lipid profile levels were measured in addition to the levels of osteocalcin and irisin in the blood taken from the participants. Weight, height, basal metabolic rate, body mass index and body fat percentage were measured by body analysis. The data obtained from the study were analyzed by comparing these two groups.

In our study, osteocalcin and irisin levels were higher in the non-obese group compared to the obese group (p <0.05).

Key words: Cholesterol; Irisin; Obesity; Osteocalcin; Triglyceride.

1. GİRİŞ

1.1. Obezite

Obezite, enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki kronik dengesizliğe bağlı olarak vücut yağının aşırı derecede depolanması durumudur. Dünyada yaklaşık 650 milyon obez yetişkin olduğu bildirilmiştir. Tüm dünyadaki obezlerin yaklaşık %50 'si dünyanın en büyük 10 ülkesinde bulunmaktadır. 2017 verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri 109 milyon obez ile birinci sırada yer alırken, Türkiye 23 milyon ile sekizinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan araştırmalar, dünya genelinde 124 milyon çocuk ve ergenin obez olduğunu göstermektedir. Kilolu ve obez bireylerin önemli bir kısmında insülin direnci belirtileri görülmekte ve bu da metabolik sendroma neden olabilmektedir (Kempf ve ark 2013).

1990- 2010 arasında obezite prevalansı %60 lık bir artışla 5 yaş altı çocuklarda 43 milyona ulaşmıştır. Bu durum fakir ülkelerde zengin ülkelere göre daha belirgindir ve bu 43 milyon okul öncesi obez çocuğun 35 milyonunun gelişmekte olan ülkelerde bulunduğu tespit edilmiştir. Eğer mevcut epidemi devam ederse 2020 yılı itibariyle yaklaşık 60 milyon okul önesi çocuğun aşırı kilolu ya da obez olacağı öngörülmektedir. Ülkemizde ise kadınların %20,9'u erkeklerin ise %13,7'i obezdir. Toplamda Türkiye'de obezite oranı %17'dir (Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı 2018).

Obezite hızla dünya çapında bir salgın haline gelmiştir. Buna paralel olarak, insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği, kanser ve bunama dahil olmak üzere obezite ile ilişkili komorbid durumların prevalansı da artmıştır (Mokdad ve ark 2003). Yağ hücresi bir endokrin hücredir ve yağ dokusu da bir endokrin organ olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, yağ dokusu metabolitler, sitokinler, lipitler ve pıhtılaşma faktörleri de dahil olmak üzere bir dizi ürünü salgılar.

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC)'ne göre, yılda tahmini 112.000'den fazla ölüm obezite ile ilişkilidir. Obezite vücut yağ oranının artması neticesinde endokrin ve metabolik değişiklikler ile karakterize kompleks, multifaktoriyel bir hastalıktır. Çocukluk çağı obezitesinin en önemli komplikasyonu, erişkin obezitesidir ve daha sonraki dönemde hastalık risklerini de artırmaktadır.

Çizelge 1.1. Yetişkinlerde VKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması (WHO 2000).

VKİ (kg/m ²)	
Zayıf	<18,5
Normal	18,5 -24,9
Fazla kilolu	25,0 -29,9
Sınıf-1 (orta) obez	30,0 -34,9
Sınıf-2 (şiddetli) obez	35,0 -39,9
Sınıf-3 (çok şiddetli) obez	≥40

1.1.1 Obezitenin Belirlenmesi

Obeziteyi belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırmasında esas olan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanılmaktadır (Çizelge 1). VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m cinsinden) karesine ($VKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. Ölçülen VKİ değerleri, bir bireyin düşük kilolu, sağlıklı, aşırı kilolu veya obez olarak kabul edilip edilmediğini tanımlamak için kullanılır (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017).

VKİ'nin vücut yağının ve obezitenin bir göstergesi olarak kullanılmasının sonuçları hala tartışmalıdır. VKİ'nin kullanımıyla ilgili önemli tartışma, vücut yağının doğrudan bir ölçüsünü vermek yerine vücut ağırlığının bir ölçüsünü vermesidir. Hekimler VKİ'yi kilo ile ilişkili sağlık risklerinin genel bir göstergesi olarak kullanmaya devam ederken, kullanımının daha dikkatli olarak düşünülmesi gereken bazı durumlar vardır. Kas kütlesi vücut ağırlığını artırabilir; bu da yüksek kas kütlesi yüzdesine sahip olan sporcuların veya bireylerin düşük veya sağlıklı bir

vücut yağ yüzdesine sahip olsalar bile VKİ ölçeğine göre fazla kilolu sayılabileceği anlamına gelir. Kas ve kemik yoğunluğu yaşlandıkça azalmaya eğilimlidir. Bu, daha yaşlı bir bireyin, aynı VKİ'ye sahip daha genç bir bireyden daha yüksek yüzdede yağa sahip olabileceği anlamına gelir. Kadınlar belirli bir VKİ için erkeklerden daha yüksek bir vücut yağ yüzdesine sahip olma eğilimindedir. Hekimler bu nedenle VKİ sonuçlarını dikkatlice bireysel olarak değerlendirmelidir. VKİ'nin vücut yağının uygunsuz bir göstergesi olduğu aykırı vakalara rağmen, kullanımı genel popülasyondaki çoğu bireyde kiloyla ilişkili sağlık faktörlerinin riskini makul bir şekilde ölçmektedir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017).

1.2. Osteokalsin

Osteokalsin (OC) veya kemik Gla-proteini yaklaşık 30 yıl önce iki bağımsız grup tarafından kemikten izole edilen ve osteoblasta özgü kollajen olmayan bir proteindir (Hauschka ve ark 1989). K vitaminine bağımlı üç γ karboksi glutamik asit kalıntısının varlığı nedeniyle bu isimle adlandırılan OC, başlangıçta osteoblastlarda pre-pro molekül olarak sentezlenen küçük bir proteindir (Farelerde ve insanlarda sırasıyla 46 ve 49 amino asit uzunluğundadır). K vitaminine bağımlı posttranslasyonel modifikasyonlar, üç glutamik asit kalıntısının (GLU13, GLU17 ve GLU20) bir γ karboksilaz tarafından Gla kalıntılarına karboksilazlanmasına neden olur ve daha sonra olgun OC'i üretilir. Üç γ karboksi glutamik asit kalıntısının varlığı, OC'nin hidroksilapatite (HA) yüksek bir affinite ile bağlanmasına izin veren ve kemik mineralinin olgunlaşmasını düzenleyen tam karboksilatlanmış durumda OC'nin yapısı ve işlevi için kritik önem taşır (Hauschka ve Wians 1989, Hauschka ve ark 1989). Bununla birlikte, OC genel dolaşımda tam karboksillenmiş, kısmen karboksillenmiş ve hiç karboksillenmemiş formlarda bulunur. Plantalech ve ark 1991, Cairns ve Price 1994, Vergnaud ve ark 1997, Schilling ve ark 2005, Ferron ve ark 2010). İnsan ve kemirgen çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak serum OC konsantrasyonlarının kemik oluşumu ve osteoblast sayısı ile korelasyonlu olduğu gösterilmiş ve böylece kemik oluşumunun serumdaki bir belirteci olarak kullanılmıştır (Brown ve ark 1984, Gundberg ve ark 2012).

Kemik sağlığında OC'nin rolünü araştırmak için OC eksikliği olan fareler üretilmiş (OC^{-/-}), ancak bu farelerde şaşırtıcı derecede önemli bir iskelet deformitesi gözlenmemiştir (Ducy ve ark 1996). 2007 yılında, bu farelerin fenotipik olarak değerlendirilmesi beklenmedik bir bulguya neden olmuş ve OC^{-/-} fareler hiperglisemik, hipoinslinemik bulunmuş ve sağlıklı farelere kıyasla azalmış insülin sekresyonu ve duyarlılığı grlmştir. Ek olarak, OC^{-/-} farelerde adacık büyüklüğü, sayısı, ̢ hcreti kütlesi, pankreasın insülin içeriği ve insülin immünreaktivitesi belirgin şekilde azalmıştır. Dahası, OC^{-/-} farelerde yağ kitlesi ve adiposit sayısı artmış, karaciğer, kas ve beyaz adipoz dokusu da insüline dirençli bulunmuştur (Lee ve ark 2007).

Lee ve ark (2007), enerji metabolizmasını ve osteoblastik işlevi etkileyen diğer genleri tanımlama umuduyla, yalnızca osteoblast tarafından salınan veya sinyal moleküllerini kodlayan az sayıda gen üzerine odaklanmıştır. Bir genin osteoblastlarda ve testisin Sertoli hücrelerinde en fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu gen osteotestikler protein tirozin fosfatazı kodlayan Ptpv (Esp) dir (OST-PTP; Mauro ve ark 1994). Laboratuvar ortamında, Ptpv, preosteoblastların olgun, mineralize bir hücreden progresyonunu koordine eder ve organizmada iskelet oluşumu sırasında mezenkimal hücrelerin yeni kemiklere kemikleşmesinde kritik bir düzenleyicisi olabilir (Mauro ve ark 1994, Chengalvala ve ark 2001, Yunker ve ark 2004). PTP'ler, birçok hücre tipinde hücre sinyallenmesinin anahtar düzenleyicileridir ve glikoz homeostasisinin korunmasında bira dakika içinde defosforile edilerek inaktif hale gelirler (Mauro ve ark 1994, Hunter 1995, Schlessinger 2000, Dacqui ve ark 2004, Lee ve ark 2007). Ptpv tamamen eksik farelerde ve osteoblastan eksik farelerde (OST-PTP) ciddi hipoglisemi ve hiperinsülinemi gözlenmiş ve doğum sonrası 2. haftada ölmüşlerdir (Dacquin ve ark 2004). Daha ileri analiz sonuçları ise Ptpv^{-/-} farelerde pankreasın daha büyük adacık içeriğine, daha fazla adacık sayısına sahip olduğu, ̢ hücre kütlesinin fazla olduğu ve insülin sekresyonunun arttığı gözlenmiştir (Dacquin ve ark 2004). Buna ek olarak, mutant fareler glikoza karşı daha toleranslı bulunmuştur, böylece insüline duyarlı bir fenotip göstermişlerdir (Lee ve ark 2007, Ferron ve ark 2008). Buna paralel olarak, osteoblastlarda tam uzunluktaki Ptpv cDNA'yı aşırı miktarda eksprese eden fareler hiperglisemi,

hipoinsülinemi, glikoz intoleransı, insülin direnci, azalmış β hücresi sayısı, düşük β hücresi kütlesi ve insülin sekresyonunda bozulma gösterirler (Ferron ve ark 2008).

OC karboksillenmesinin tüm vücudun enerji metabolizmasını nasıl düzenleyebildiği konusu halen belirsizdir. İpuçları, Foxo1 ve aktive edici transkripsiyon faktörü Atf4'ün rol oynayabileceğini göstermektedir (Seo ve ark 2009, Yoshizawa ve ark 2009, Rached ve ark 2010, Kode ve ark 2012). Foxo1; adipositler ve hepatositler de dahil olmak üzere enerji metabolizmasında yer alan dokularda glikoz homeostazını düzenler; ancak osteoblastlardaki fonksiyonu yakın zamana kadar araştırılmamıştır. Foxo1 geni eksik olan farelerde açlık kan glikoz seviyesinin düşük olduğu ve insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Farelerin aynı zamanda serum OC seviyelerinde %30'luk bir artış görülmüş ve bu durum Ptpv ekspresyonunda %75'lik bir azalma ile birleşmiştir ve bu da Ptpv ekspresyonu ile OC karboksillenmesi arasındaki bir ilişkiyi göstermektedir (Kode ve ark 2010).

Osteoblastlarında bir Foxo1 alleli ve bir de Ptpv alleli bulunmayan heterozigot farelerin insülin hassasiyetinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Böylece Foxo1'in, OC' nin biyoaktivitesini, promotörüne doğrudan bağlanması yoluyla serum OC'yi azaltarak OST-PTP yoluyla regüle ettiği saptanmıştır (Rached ve ark 2010, Kousteni 2011, 2012). Başka çalışmalardan (Yang ve Karsenty 2004, Eleftheriou ve ark 2005, Yoshizawa ve ark 2009) Atf4'ün rolü de araştırılmış ve Atf4'ün vücutta yaygın olarak kemik oluşumu ve matriks mineralizasyonu da dahil olmak üzere kemik kütlesinin kontrolüyle ilgili osteoblastların neredeyse tüm fonksiyonlarının düzenlenmesine aracılık ettiği gösterilmiştir. Atf4^{-/-} fareler esas olarak iskeletlerinde fenotipik anormallikler gösterirler; bununla birlikte farelerde Atf4'ün tamamen veya osteoblasta özel eksikliği, azalmış Ptpv ekspresyonuyla ilişkili iyileştirilmiş glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı da dahil olmak üzere olumlu metabolik değişikliklerle sonuçlanır. Buna karşılık, osteoblastlarda Atf4'ün aşırı ekspresyonu artmış Ptpv ekspresyonuyla ilişkili glikoz intoleransı ile sonuçlanmıştır. Son olarak, Foxo1'in osteoblast çekirdeğinde Atf4 ile birlikte bulunduğu ve Atf4'ün transkripsiyonel aktivitesini teşvik ettiği böylece OC inaktivasyonu ile sonuçlanan osteoblastlardaki Ptpv ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Kode ve ark 2012).

Ptprv, osteoblastlarda insülin sinyalini nasıl etkiler? Osteoblastlarda OST-PTP substratının araştırılmasında, birden fazla genetik ve biyokimyasal yöntemin kullanılmasıyla potansiyel bir substrat olarak tanımlanmıştır. Osteoblastlarda insülin sinyalizasyonunun rolünü araştırmak için çalışmalarda hiperglisemi, artmış periferik adipozite, azalmış insülin sekresyonu, şiddetli glikoz intoleransı ve azalan karboksillenmiş OC seviyeleri ile karakterize olan osteoblasta spesifik eksikliği olan fareler (Insrosb^{-/-}) üretilmiştir (Ferron ve ark 2010). Bu fareler ayrıca, azalmış kemik oluşumuna bağlı olarak, kemik miktarında azalma olan bir iskelet fenotipi gösterirler, bununla birlikte, kemik rezorpsiyon belirteçleri de azalmıştır. Eksojen karboksillenmiş OC infüzyonu ile metabolik fenotip tam olarak düzeltilmiştir, bu da osteoblastlardaki insülin sinyalizasyonunun, OC'nin karboksilasyon durumu yoluyla tüm vücudun glikoz homeostasisini düzenleyebilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Ferron ve ark 2010, Fulzele ve ark 2010). Insrosb^{-/-} farelerindeki azalmış kemik rezorpsiyon belirteci düzeylerinin, Ptprv^{-/-} farelerde gözlemlenen kemik rezorpsiyon belirtecindeki artışı yansıttığı gözlem nedeniyle, osteoblastlarda insülin sinyallemesinin kemik rezorpsiyonu lehine olabileceği de ileri sürülmüştür (Fulzele ve ark 2010). Ferron ve ark (2010), Insrosb^{-/-} farelerinden izole edilen osteoblastlar ile kültür edilen normal osteoklast prekürsör hücrelerinin osteoklast rezorpsiyon çukuru oluşumunu azalttığını göstermiştir.

Bu karmaşık yolun ortaya çıkması osteoblastlardaki insülin sinyalizasyonunun Foxol ekspresyonunu inhibe ettiğini ve böylece kemik rezorpsiyonunu desteklediğini ortaya koymuştur (Ferron ve ark 2010, Fulzele ve ark 2010, Rached ve ark 2010). Bu sonuçlar aynı zamanda osteoblastlardaki insülin sinyalizasyonunun osteoprotegerin ekspresyonundaki azalma yoluyla osteoklast asitlenmesine ve kemik rezorpsiyonuna neden olduğunu göstermektedir. Biyokimyasal ve kütle spektroskopisi analizini kullanarak, resorpsiyon bölgesinde bulunan osteoklastlar tarafından oluşturulan asidik ortamın hücre dışı matrikste bulunan OC'yi dekarboksile edebileceği tespit edilmiştir (Engelke ve ark 1991). Bu bulgular, kemiklerin glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol aldığı görüşünü desteklemektedir (Zee ve ark 2012).

1.2.1 Fertilite ve Osteokalsin Reseptörünün Keşfi

Kemirgen modellerinde diyetle indüklenen obezite sperm motilitesinde bir azalmaya yol açar (Ghanayem ve ark 2010, Fernandez ve ark 2011). Benzer şekilde, insanlarda, obezite semen kalitesini düşürerek, sperm proteomlarını değiştirir ve erektil disfonksiyona neden olarak infertilite ile ilişkilendirilebilir (Cabler ve ark 2010, Palmer ve ark 2012).

OC reseptörünün (GPRC6A) keşfi, fertilite ile OC ilişkisinin açıklanmasıyla aynı zamanda gerçekleşmiştir. Kısaca, gonadal yetmezliği olan erkek ve kadın hastalarda kemik kütlesi çok düşüktür; ayrıca kadınlarda menopoz kemik kaybını destekler (Riggs ve ark 1982, 1998, Wishart ve ark 1995). Bu klinik gözlemler kemik ve fertilite arasındaki muhtemel ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. Nitekim, $Oc^{-/-}$ farelerde bozulmuş Leydig hücresi olgunlaşması, dolaşımdaki testosteron seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olarak sperm sayısının %50 azalması ve testislerin ağırlığının azalması söz konusudur. Bu fenotipi yansıtan $Ptprv^{-/-}$ farelerde, erkek üreme organlarının ağırlıklarında, sperm sayısında ve dolaşımdaki testosteron seviyesinde %30 azalma görülmüştür (Oury ve ark 2011). Bu yolağın altında yatan sinyal mekanizmasını açıklığa kavuşturmak amacıyla, OC'den etkilenen hedef hücreler (pankreasın β hücreleri ve testisin Leydig hücreleri) ve OC'nin cinsel dimorfik yönleri gibi birkaç faktör göz önüne alınmıştır. Bu ipuçları, GPRC6'nın, adenilat siklaza bağlı bir G proteine kenetli reseptörünün tanımlanmasına yol açmıştır. GPRC6A, Leydig hücrelerinde eksprese edilir ve farelerdeki inaktivasyonu, glikoz intoleransı, azalmış β hücre alanı ve β hücresi kütlesi ile karakterize edilen $Oc^{-/-}$ farelerinininkine çok benzer bir metabolik fenotipe yol açar. Buna ek olarak, bu farelerde kusurlu kemik mineralizasyonu görülür (Pi ve ark 2008, 2010). Dahası, bileşik heterozigot fareler (OcK / C $Gprc6aK / C$) OC ve GPRC6A eksik fare modellerinde gözlemlenene benzer bir üreme fenotipine sahiptir (Oury ve ark 2011).

Bu sonuçlar, GPRC6A'nın bir OC reseptörü olduğuna işaret etmiştir ve bu da OC'nin testosteron biyosentezine aracılık edebileceğini göstermektedir. GPRC6A'nın pankreas yoluyla iskelet-doku aracılı enerji düzenlemesi için önemli bir reseptör olduğu vurgulanmıştır (Pi ve ark 2011, Wei ve ark 2014a). Oury ve ark (2013),

OC'nin pankreas-kemik-testis eksenini üzerinden hareket ettiğini göstermiştir, böylece OC ile uyarılmış testosteron sentezi, osteoblastlarda insülin sinyaliyle pozitif olarak düzenlenir ve lüteinize edici hormondan (LH) bağımsızdır. Osteoblast ile uyarılan östradiol üretiminde $Ptprv^{-/-}$ ve $Oc^{-/-}$ fareleri arasında herhangi bir bağlantı tespit edilmemiştir (Oury ve ark 2011).

Enerji metabolizmasında kemiğin rolünün önemini vurgulamak için Wei ve ark (2014) yüksek yağlı diyet (HFD) uygulanmış farelerde osteoblasta spesifik aşırı ekspresyonu ve sinyal kaybı sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kemikteki insülin direncinin, OC aktivitesini azaltarak HFD'le beslenen farelerde tüm vücut glikoz homeostazisini etkilediğini göstermiştir. Bu sonuçlar kemiğin küresel enerji homeostazisinin düzenlenmesi için oldukça önemli olduğu fikrini desteklemektedir (Wei ve ark 2014b).

1.2.2 Osteokalsin ve Metabolizma

OC seviyeleri, diyabetli hastalarda anlamlı derecede düşük iken, iyileşen glisemik kontrol ile artar (Rosato ve ark 1998). Birçok insan çalışmasında (Hwang ve ark 2009, Prats-Puig ve ark 2010, Pollock ve ark 2011) sadece toplam OC seviyeleri incelenmiştir; bununla birlikte, glikoz metabolizması üzerindeki etkileri, kısmen karboksillenmiş OC'ye atfedilir (Hwang ve ark 2009). Çalışmalarda, serum karboksile OC seviyeleri ve artmış β hücresi fonksiyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte, diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar, dolaşımdaki düşük hiç karboksillenmemiş OC seviyeleriyle yüksek HOMA-IR arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir (Shea ve ark 2009). Yakın tarihli bir çalışmadan elde edilen sonuçlarda, kemik-enerji homeostaz eksenini cinsiyete özgü bir etki göstermiş ve OC, kadınlarda adiponektin ve erkeklerde testosteron yoluyla gelişmiş metabolik durum ile ilişkili bulunmuştur (Buday ve ark 2013). OC'nin üreme fonksiyonundaki rolüne bakıldığında, genel popülasyonda serum OC ve testosteron seviyeleri arasında, kemik bozukluğu olan hastalarda ve T2DM hastalarında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Hannemann ve ark 2013, Kanazawa ve ark 2013).

1.2.3 Osteokalsin ve Obezite İlişkisi

OC aynı zamanda, vücut yağ dağılımını ve vücut kitle indeksini etkileyen bir hormon olarak da kabul edilir (Khaodhiar ve ark 1999). Son yıllarda yapılan çalışmalar kemik ve enerji homeostazı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (Confavreux ve ark 2009, Kim ve ark 2010). OC, enerji metabolizmasını etkileyen ve osteogenez sırasında kan dolaşımında salgılanan bir proteindir (Villafán-Bernal ve ark 2011).

Hayvan çalışmaları, OC ile adipoz doku ve yüksek yağ diyeti arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (Ferron ve ark 2008, Lee ve ark 2007). Lee ve ark (2017) farelerde Oc'nin, adipozite ve glikoz homeostazındaki değişikliklerle enerji metabolizması üzerinde bir etkisi olabileceğini göstermiştir (Lee ve ark 2007). Son yıllarda OC'nin yağ dokusunda da üretilebildiği gösterilmiştir. OC ve yağ kütlesi arasındaki ilişki sadece daha önce düşündüğü gibi kemik dokusuna bağlı değildir (Foresta ve ark 2010). Bazı çalışmalar OC'nin plazma glikoz düzeyi ve yağ kütlesi (Strapazzon ve ark 2011), lipid metabolizması (Zhou ve ark 2009), adipozite (Pittas ve ark 2009) ve metabolik sendrom (Bae ve ark 2011) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, obez insanlardaki OC konsantrasyonlarının normal kontrollerden daha düşük olduğu göstermiştir (El-Eshmawy ve ark 2015, Kim ve ark 2010).

1.3. İrisin

İrisin, ilk kez kas dokusunda fark edilen 112 aminoasit içeren bir proteindir (Boström ve ark, 2012). Klasik olarak, yağ dokusu, beyaz yağ dokusu (WAT) ve kahverengi yağ dokusu (BAT) olmak üzere ikiye ayrılır. WAT, öncelikli olarak lipit ve enerji depolamasına hizmet ederken BAT, mitokondriyal solunum nedeniyle enerjiyi ısı olarak açığa çıkarır (Cinti, 2011). Bu süreç, eşleşmemiş protein-1 (UCP1) olarak adlandırılan özel bir mitokondriyal protein aracılığıyla gerçekleşir. UCP1'in eşleşme aktivitesi, protonları iç mitokondriyal membran boyunca taşıyabilme özelliğiyle açıklanabilir, adenosin-trifosfat (ATP) sentezini önleyerek enerjiyi ısı olarak dağıtır (Klaus ve ark 1991, Affourtit ve ark 2012).

Geçtiğimiz on yılda, iskelet kası hücrelerinin, kas kasılmasına yanıt olarak otokrin, parakrin ve endokrin tarzda etki gösteren, egzersizin kronik ve yararlı etkilerine aracılık eden ve miyokinler olarak adlandırılan sinyalizasyon sitokinlerini/peptitlerini salgıladığı bildirilmiştir (Pedersen ve ark 2012). İrisin, fibronektin tip III domain 5'ten (FNDC5) proteolitik olarak ayrıldıktan sonra, iskelet kasları tarafından dolaşıma salınan yeni tanımlanmış bir miyokindir. İskelet kasında FNDC5 ve sonrasında irisin salgılanması egzersiz ve peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör koaktivatör-1 α (PGC-1 α) tarafından tetiklenir (Boström ve ark 2012). İrisin, beyaz yağ dokusunda UCP1 ekspresyonunu uyarır ve WAT'ı BAT'a dönüştürür. Beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümü ve termogenezdeki artış, iyileşmiş glikoz toleransı, artmış insülin duyarlılığı, vücut ağırlığında azalma ve azalmış yağ kütlesini (FM) sağlar (Stanford ve ark 2013). Son çalışmalar, irisinin aynı zamanda adipositler tarafından da serbestlendiğini göstermiştir (Roca-Rivada ve ark 2013a).

İrisinin insanlardaki etkisi halen tartışmalıdır. İnsan çalışmalarının çoğunda, dolaşımdaki irisin seviyeleri veya FNDC5 mRNA ekspresyonu ile VKİ arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirilmiştir (Huh ve ark 2012, Stengel ve ark 2013). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda dolaşımdaki irisinin erkeklerde VKİ, bel-kalça oranı (WHR) ve yağ kütlesi ile negatif bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (Moreno-Navarrete ve ark 2013). Ayrıca, dolaşımdaki irisin seviyeleri uzun dönemli ve yeni başlangıçlı T2DM hastalarında, diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Liu ve ark 2013, Choi ve ark 2013).

1.3.1 İrisin ve obezite

Beyaz yağ dokusu, iskelet kasından sonra irisinin ikinci en önemli kaynağı olarak kabul edilir (Perakakis ve ark 2017). Kemirgenlerde, FNDC5/irisin subkutan yağ dokusu adipositlerinden (SAT) ve daha az miktarda da visseral adipoz dokudaki (VAT) adipositlerden salgılanır (Roca-Rivada ve ark 2013b). Kemirgenlerde WAT kaynaklı FNDC5/irisin dolaşımdaki toplam seviyelerinin ~%30'unu temsil eder ve iskelet kasına benzer şekilde, dayanıklılık antrenmanından sonra sekresyonu artar (Boström ve ark 2012). Bununla birlikte, insanlarda, FNDC5 ekspresyonu WAT'da

kasa göre 100-200 kat daha düşüktür, bu da dolaşımdaki irisin seviyelerinde WAT'ın küçük bir katkısını göstermektedir (Huh ve ark 2012, Monero-Navarrete ve ark 2013). İrisin, egzersiz veya soğuk maruziyet sonucu dolaşımda serbestlendikten sonra, UCP1 ekspresyonunu ve WAT'ın kahverengileşmesini uyarır, bu da artmış UCP1 aracılı termogenez ile toplam vücut enerji harcamasında bir artışa neden olur (Zhang ve ark 2017).

İrisin, kemirgenlerde ve insanlarda, adipositlerin tiplerine (prematüre veya olgun adipositler) ve adipoz dokunun yer / tipine bağlı olarak farklı etkiler gösterir. Obez farelerde, FNDC5 eksprese eden adenoviral partiküllerin intravenöz enjeksiyonu ile dolaşımdaki irisin seviyeleri artmış veya rekombinant insan irisinin intraperitoneal uygulamasıyla glikoz metabolizmasını geliştirmiştir, fakat vücut ağırlığı üzerinde küçük etkiler görülmüştür (Boström ve ark 2012, Zhang ve ark 2014). FNDC5 ile inguinal depolardaki stromal vasküler fraksiyonların tedavisi, UCP1'de 7 katlık bir artış ile belirtilen kahverengileşmeyi uyarır (Boström ve ark 2012). FNDC5 / irisin ile tedavi edilen adipositler, çok gözenekli lipit damlacıklarına, daha yüksek mitokondri yoğunluğuna ve daha fazla enerji harcamasına sahiptir ve bunlar bej/kahverengi fenotipin tüm belirtileridir (Boström ve ark 2012). Ek olarak, in vivo veya in vitro irisin uygulaması, bazal ve izoproterenol ile indüklenen lipolizi uyarır, lipid metabolizmasını hızlandırır ve lipit sentezini azaltır (Gao ve ark 2016, Xiong ve ark 2015). İnsanlarda, artmış enerji alımı ile birlikte irisin konsantrasyonlarındaki azalma, aşırı yemenin zararlı metabolik etkileri ile tutarlıdır (Schlogl ve ark 2015).

In vivo ve in vitro çalışmaların sonuçları, dolaşımdaki irisin seviyeleri ve obezite arasındaki potansiyel korelasyonlara odaklanmıştır. Çoğu çalışma dolaşımdaki irisinin VKİ ve vücut ağırlığı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (Crujeiras ve ark 2014, Gutierrez-Repiso ve ark 2014, Huerta ve ark 2015, Loffler ve ark 2015). Bu ilişki aşırı VKİ fenotiplerinde de pozitif kalmıştır. Anoreksiya nervozalı hastalar, normal kilodaki bireylere göre %15 ve morbid obez bireylere göre %30 daha düşük irisin düzeylerine sahiptir (Pardo ve ark 2014, Stengel ve ark 2013). Ayrıca irisin yağ kitlesi, bel çevresi, bel-kalça oranı (Crujeiras ve ark 2014) ve kas kitlesi ile pozitif ilişkilidir (Huh ve ark 2012). Özellikle, 8 hafta süren bir dayanıklılık egzersizi programı ve diyet kısıtlaması ile birlikte kuvvet antrenmanını uygulayan

obez kişilerde dolaşımdaki endotelyal progenitör hücrelerle pozitif korelasyon gösteren, anlamlı olarak daha yüksek irisin seviyeleri gösterilmiştir (Huang ve ark 2017). Ayrıca irisin düzeylerinin leptin ile pozitif (Palacios-Gonzales ve ark 2015) ve adiponektin ile negatif (Nigro ve ark 2017) korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Leptin ve irisin arasında doğrudan etkileşim olmadığı düşünülmektedir, çünkü insanlarda leptin uygulaması dolaşımdaki irisini değiştirmez (Gavrieli ve ark 2016).

Bu tez çalışmasının amacı sağlıklı erkeklerde obezitenin osteokalsin, irisin ve lipid profili üzerine etkisi ve bu parametreler arasındaki muhtemel ilişkinin araştırılmasıdır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 20/12/2017 tarih ve 2017/369 karar no ile onay alınmıştır. Katılımcılara çalışma öncesinde araştırma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır.

2.1. Hasta Seçimi ve Gruplama

Çalışmaya, 20-30 yaşları arasında kronik rahatsızlığı olmayan vücut kitle indeksine göre ayrılmış 14 normal ve 14 obez gönüllü sedanter erkek alınmıştır.

Gönüllüler boy, kilo ve vücut yağ yüzdelerine göre (Tanita, MC 780 Japonya) Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan tabloya göre sınıflandırılarak aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır:

- 1) Normal kilolu sedanter erkekler (n=14)
- 2) Orta obez aralığındaki sedanter erkekler (n=14)

Katılımcıların çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıdaki gibi oluşturulmuştur:

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri;

- 20-30 yaşları arasında olmak,
- Çizelgedeki obezite tanı kriterlerine göre sınıf 1 obez veya obez olmayan grupta yer almak,
- Akut ve kronik herhangi bir hastalığı olmaması,
- Sürekli kullandığı bir ilaç olmaması,
- Herhangi bir fiziksel veya bedensel engeli olmaması,
- Sigara ve alkol alışkanlığı olmaması,
- Sedanter olması.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

- Diyabet, hipertansiyon, kalp-damar rahatsızlıkları, kronik böbrek yetmezliği, hiper-hipotiroidi gibi herhangi bir kronik hastalığın bulunması,
- Vücut kitle indeksi normal bireyler için 18,50- 24,99 ve obez bireyler için 30,00-35,00 arasında olmayan bireyler,
- Daha önce herhangi bir zamanda cerrahi operasyon öyküsü olanlar,
- Sürekli ilaç kullananlar,
- Bedensel engeli olanlar,
- Kadınlar,
- Sigara ve alkol alışkanlıkları olanlar,
- İlaç kullanmayı gerektiren akut veya kronik hastalıkların varlığı,
- Hormon takviyesi kullanma,
- Düzenli spor yapanlar.

2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler

Katılımcılardan venöz kan örnekleri aç karnına sabah 08:00-09:00 saatleri arasında alındı. Plazma eldesi için EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üstte kalan süpernatant ayrı bir tüpe alınarak plazma ayrıldı.

Serum eldesi için kuru jelli tüplere alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek süpernatant ayrıldı ve serum örnekleri elde edildi. Serum numunesinden total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid (TG) seviyeleri Abott 8200 cihazında (USA), turbidimetrik, kemiluminesans ve spektrofotometrik prensiplerle ölçüldü. Osteokalsin ve irisin seviyelerinin analizi için ayrılan örnekler analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Plazma osteokalsin seviyelerinin analizi üreticinin önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak (BMS2020INST Human Osteocalcin Instant ELISAeBioscience, Vienna, Austria) yapıldı. Testin prensibi ve metodu kısaca

şöyledir; çalışma için tüm örnekler oda sıcaklığına (18 °- 25 ° C) alındı. Numuneleri test etmek için gerekli olan kuyucukların sayısı, kör ve standartlar için mikrokuyu şeritleri belirlendi. Standart, kör ve örneklerin hepsi iki kez test edildi. Standart eğrili kuyucuk şeritleri A1 / A2 pozisyonundan H1 / H2 pozisyonuna yerleştirildi. Standart şeritlerinin etiketlerinde belirtildiği gibi tüm standart ve boş kuyucuklara saf su eklendi (A1, A2- H1, H2). Numune haznelere 100 µl saf su eklendi. Her bir numunenin 25 µl' si belirlenen haznelere iki kopya halinde eklendi ve karıştırıldı. Örnekler oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Kuyucuklar 3 kez, 400 µl yıkama tamponu ile yıkandı. Son yıkamadan sonra, fazla yıkama tamponunu gidermek için emici ped mikrodalga şeritlerine hafifçe dokunduruldu. Tüm kuyucuklara 100 µl TMB Substrat Solüsyonu eklendi. Oda sıcaklığında (18 °- 25 ° C) yaklaşık 10 dakika inkübe edildi. Plakadaki renk gelişimi izlendi. Boş hazneler de dahil olmak üzere her bir hazneye 100 µl durdurucu çözelti hızla eklenerek enzim reaksiyonu durduruldu. Durdurma çözeltisi eklendikten hemen sonra sonuçlar okundu. Her bir mikrokuyunun, ana dalga boyu olarak 450 nm kullanan bir spektrofotometre üzerinde absorbansı okundu. Hem numunelerin hem de insan osteokalsin standartlarının absorbansı belirlendi. Osteokalsin seviyeleri ng/ml olarak ifade edildi.

Plazma irisin seviyelerinin analizi ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak (EEL-H2254 Human FNDC5 ELISA Kit Elabscience, Çin) yapıldı. Testin prensibi ve metodu kısaca şöyledir: Standart çözeltinin her konsantrasyonu iki kopya halinde, yan yana haznelere (her bir hazne için 100 µl olacak şekilde) eklendi. Diğer haznelere de numuneler eklendi (her hazne için 100 µL). Üzeri kapatıldı ve 37° C'de 90 dakika inkübe edildi. Her hazneden sıvı aspire edildi. Her hazneye 100 µL Biotinylated Detection Ab isimli çalışma çözeltisi eklendi. Yavaşça karıştırılıp 37 ° C'de 1 saat inkübe edildi. Çözelti her bir hazneden aspire edildi ve her hazneye 350 µl yıkama tamponu eklendi ve 3 kez yıkandı. 100 µL HRP konjugat solüsyonu eklendi. 37°C' de 30 dk inkübe edildi. Çözelti her bir kuyucuktan aspire edildi, yıkama işlemi beş kez tekrar edildi. Her bir kuyucuğa 90 µL Substrat Reaktifi eklendi. Yeni bir plaka kapatıcı ile örtüldü. 37 ° C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu ile her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. İrisin seviyeleri ng/ml olarak ifade edildi.

Vücut analizleri Tanita MC 780 (Tanita, Japan) vücut analiz cihazıyla yapıldı. Vücut ağırlığı, VKİ, vücuttaki yağ, kas ve su oranları, iç yağlanma skoru, metabolizma yaşı, BMR bu cihazla ölçüldü.

2.3. İstatistiksel Analizler

Toplanan veriler SPSS 24.00 (SPSS Inc. Chicago, ABD) paket programına kaydedilip analiz edildi. Veri sayısı $n < 30$ olduğundan Tip I ve Tip II hataya düşülmemesi için analizlerin parametrik olmayan analizlerle yapılmasına karar verilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. İki ilişkisiz örneklemde elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Spearman's rho korelasyon katsayısı, iki değişken arasındaki ilişkinin miktarını bulup yorumlamak amacıyla kullanılır “ $r = -0,30$ ile $+0,30$ düşük ilişki, $r = -0,31$ ile $+0,69$ orta ilişki, $r = -0,70$ ile $+1,0$ yüksek ilişki” iki değişken arasındaki ilişkinin, bir ya da daha çok değişkenin kontrol edilmesiyle hesaplanmasını sağlar. P değerinin 0,05’den küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Katılımcıların demografik özellikleri ve bazal metabolizma hızları Çizelge 3.1’de verilmiştir. Obez ve obez olmayan erkeklerin yaşları ve boyları gruplar arasında farklı değildi ($p>0,05$). Obez erkeklerin vücut ağırlığı, VKİ, yağ kütlesi, kas kütlesi, iç yağlanma değeri, yağ yüzdesi, metabolizma yaşı ve bazal metabolizma hızı obez olmayanlara göre yüksekti ($p<0,05$). Obez erkeklerin vücut sıvı yüzdesi ise obez olmayanlara göre düşüktü ($p<0,05$).

Çizelge 3.1. Grupların Demografik Özellikleri (Ort $\pm$ SS)

	Obez Olmayan Erkek (n=14)	Obez Erkek (n=14)
Yaş (yıl)	21,07 $\pm$ 2,19	21,00 $\pm$ 2,42
Boy (cm)	176,80 $\pm$ 8,99	175,14 $\pm$ 4,72
Kilo (kg)	68,46 $\pm$ 8,42	96,84 $\pm$ 7,25*
VKİ (kg/cm ²)	21,89 $\pm$ 1,77	31,57 $\pm$ 1,54*
Yağ (kg)	9,72 $\pm$ 3,20	26,86 $\pm$ 5,33*
Kas (kg)	55,74 $\pm$ 6,08	66,57 $\pm$ 4,03*
İç Yağlanma (kg)	1,97 $\pm$ 1,08	8,93 $\pm$ 2,19*
Yağ Yüzdesi (%)	13,87 $\pm$ 3,99	27,53 $\pm$ 3,88*
Metabolizma Yaşı	15,73 $\pm$ 4,89	35,07 $\pm$ 3,08*
Vücut Sıvı Yüzdesi (%)	60,30 $\pm$ 3,94	51,86 $\pm$ 2,16*
Bazal Metabolizma Hızı (kal)	1742,07 $\pm$ 187,54	2131,93 $\pm$ 133,37*

Grup Karşılaştırmaları Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır, $p<0,05$ * anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı.

Obez olan ve obez olmayan erkeklerin rutin biyokimyasal değerleri Çizelge 3.2’de verilmiştir. Obez erkeklerin trigliserit, total kolesterol ve LDL değerleri obez olmayan erkeklere göre yüksekti ($p<0,05$). HDL değerleri gruplar arasında farklı değildi ($p>0,05$).

Çizelge 3.2. Grupların Rutin Biyokimya Değerleri (Ort±SS)

	Obez Olmayan Erkek	Obez Erkek
	(n=14)	(n=14)
Trigliserit (mg/dl)	80,07±33,92	135,00±61,05*
Total Kolesterol (mg/dl)	138,47±22,10	179,64±35,94*
HDL (mg/dl)	48,67±13,85	47,00±14,43
LDL (mg/dl)	64,67±17,39	90,07±22,03*

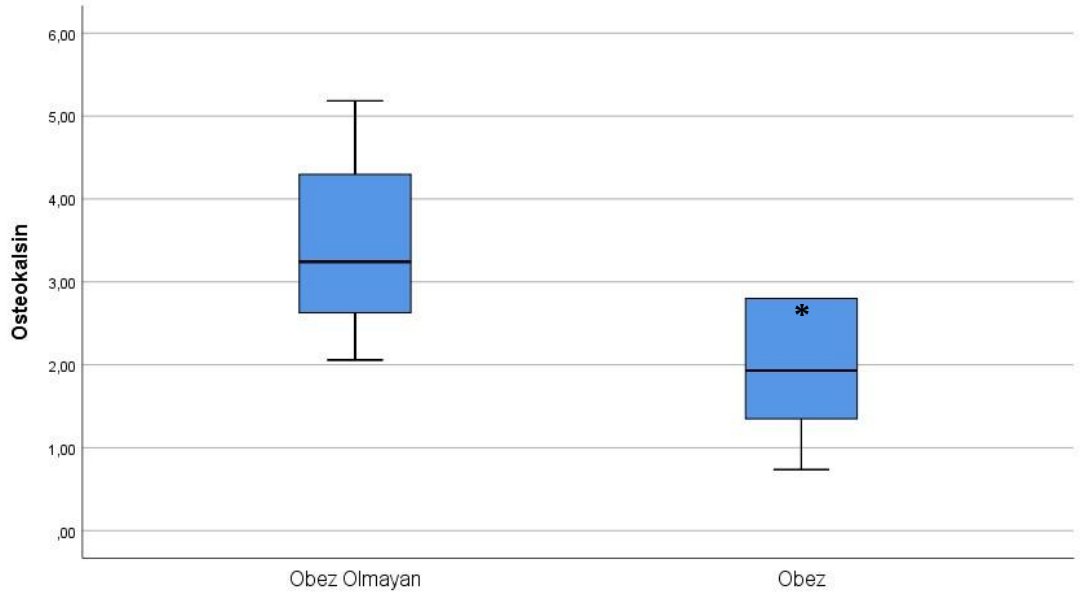
Grup Karşılaştırmaları Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır, $p<0,05^*$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

Obez olan ve obez olmayan erkeklerin osteokalsin ve irisin seviyeleri Çizelge 3.3’de verilmiştir. İrisin ve osteokalsin değerleri obez erkeklerde obez olmayanlara göre düşüktü ($p<0,05$). Obez olmayan ve obez olan erkeklerin osteokalsin ve irisin saplı kutu diyagramları Şekil 1 ve Şekil 2’de verilmiştir.

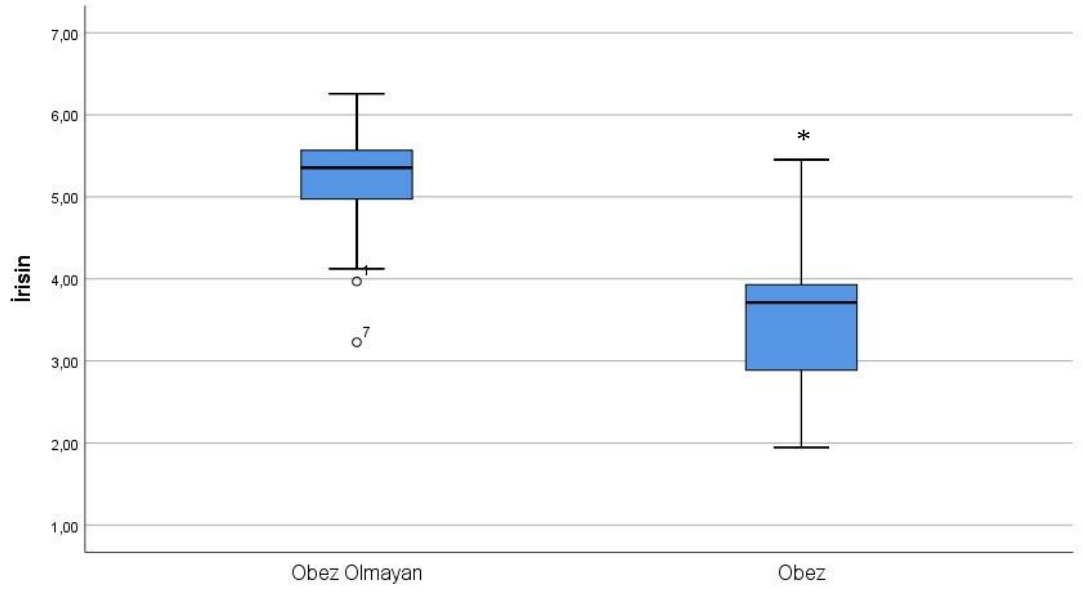
Çizelge 3.3. Grupların Osteokalsin ve İrisin Değerleri (Ort±SS)

	Obez Olmayan Erkek	Obez Erkek
	(n=14)	(n=14)
Osteokalsin (ng/ml)	3,42±0,82	1,93±0,69*
İrisin (ng/ml)	5,11±0,83	3,54±0,91*

Grup Karşılaştırmaları Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır, $p<0,05^*$ anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı



Şekil 3.1. Osteokalsin Değerleri Saplı Kutu Diyagramı



Şekil 3.2. İrisin Değerleri Saplı Kutu Diyagramı

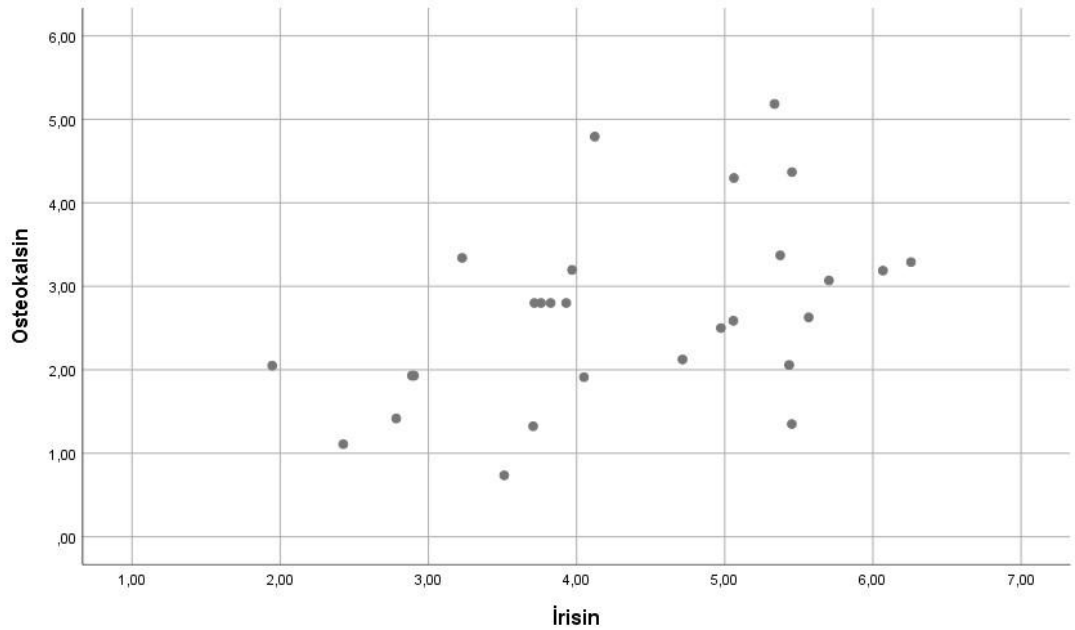
Çizelge 3.4. Osteokalsin ile İrisin Ölçüm Verilerine İlişkin Korelasyon Analiz Sonuçları

	(Y ₁)	(Y ₂)
Osteokalsin Ölçüm Verileri (Y ₁)	Korelasyon	1
	Anlamlılık	
	N	28
İrisin Ölçüm Verileri (Y ₂)	Korelasyon	,505**
	Anlamlılık	,006
	N	28

(i) İlişki analizi Spearman's Rho Korelasyon katsayısı ile yapılmıştır

(ii) , p<0,01** anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

Osteokalsin ile irisin değerlerinin ortalamaları arasındaki anlamlı ilişkiye ait yapılan korelasyon analizi (Spearman's rho) sonuçları Çizelge 3.4'de incelendiğinde; Osteokalsin ile irisin arasında ($r=+.505$, $p<0,01$) pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin (Şekil 3.3) olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.



Şekil 3.3. Osteokalsin ile İrisin Ölçüm Verilerine İlişkin Saçılım Grafiği

Osteokalsin değerleri ile diğer ölçüm verilerinin ortalamaları arasında anlamlı ilişkiye ait yapılan korelasyon analizi (Spearman's rho) sonuçları Çizelge 3.5'de incelendiğinde; Osteokalsin ile HDL arasında ($r=+.478$, $p<0,01$) pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu, LDL ile arasında ($r=-.630$, $p<0,01$)

negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu, Trigliserid ile arasında ($r=.608$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu, kolestrol ile arasında ($r=-.534$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Osteokalsin ile kas kütlesi arasında ($r=-.361$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu, vücut ağırlığı ile ($r=-.545$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu ve yağ kütlesi ile ($r=-.615$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.

Çizelge 3.5. Osteokalsin Değerleri ile Diğer Ölçüm Verilerine İlişkin Korelasyon Analiz Sonuçları

		(Y ₁)	(Y ₂)	(Y ₃)	(Y ₄)	(Y ₅)	(Y ₆)	(Y ₆)	(Y ₇)	(Y ₈)	(Y ₉)
Osteokalsin (Y ₁)	r	1,000									
	p										
HDL (Y ₂)	r	,478*	1,000								
	p	,010									
LDL (Y ₃)	r	-,630**	-,391*	1,000							
	p	,000	,036								
Yaş (Y ₄)	r	-,147	-,110	-,040	1,000						
	p	,454	,569	,838							
BMI (Y ₅)	r	-,599**	-,124	,493**	,083	1,000					
	p	,001	,523	,007	,668						
Kas (Y ₆)	r	-,361	,117	,288	-,194	,755**	1,000				
	p	,059	,547	,129	,314	,000					
Trigliserid (Y ₇)	r	-,608**	-,606**	,651**	-,067	,531**	,385*	1,000			
	p	,001	,000	,000	,729	,003	,039				
Kolestrol (Y ₈)	r	-,534**	-,140	,925**	-,176	,449*	,308	,524**	1,000		
	p	,003	,470	,000	,362	,014	,104	,004			
Kilo (Y ₉)	r	-,545**	-,015	,428*	-,105	,879**	,907**	,542**	,456*	1,000	
	p	,003	,939	,020	,586	,000	,000	,002	,013		
Yağ (Y ₁₀)	r	-,615**	-,140	,545**	,026	,939**	,752**	,558**	,522**	,920**	1,000
	p	,001	,470	,002	,893	,000	,000	,002	,004	,000	

(i) İlişki analizi Spearman's Rho Korelasyon katsayısı ile yapılmıştır

(ii) , $p<0,01$ ** anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

İrisin değerleri ile diğer ölçüm verileri ortalamaları arasında anlamlı ilişkiye ait yapılan korelasyon analizi (Spearman's rho) sonuçları Çizelge 3.6'da incelendiğinde; İrisin ile LDL arasında ($r=-.345$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu bulunmuştur. İrisin VKİ arasında ($r=-.601$,

$p>0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu, kas kütlesi arasında ($r=-.503$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu, vücut ağırlığı arasında ($r=-.547$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu ve yağ kütlesi arasında ($r=-.546$, $p<0,01$) negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.

Çizelge 3.6. İrisin Değerleri ile Diğer Ölçüm Verilerine İlişkin Korelasyon Analiz

Sonuçları

		(Y ₁)	(Y ₂)	(Y ₃)	(Y ₄)	(Y ₅)	(Y ₆)	(Y ₆)	(Y ₇)	(Y ₈)	(Y ₉)
İrisin (Y ₁)	r	1,000									
	p										
HDL (Y ₂)	r	,100	1,000								
	p	,613									
LDL (Y ₃)	r	-,345	-,391*	1,000							
	p	,073	,036								
Yaş (Y ₄)	r	-,050	-,110	-,040	1,000						
	p	,799	,569	,838							
BMI (Y ₅)	r	-,601**	-,124	,493**	,083	1,000					
	p	,001	,523	,007	,668						
Kas (Y ₆)	r	-,503**	,117	,288	-,194	,755**	1,000				
	p	,006	,547	,129	,314	,000					
Trigliserid (Y ₇)	r	-,314	-,606**	,651**	-,067	,531**	,385*	1,000			
	p	,103	,000	,000	,729	,003	,039				
Kolesterol (Y ₈)	r	-,300	-,140	,925**	-,176	,449*	,308	,524**	1,000		
	p	,121	,470	,000	,362	,014	,104	,004			
Kilo (Y ₉)	r	-,547**	-,015	,428*	-,105	,879**	,907**	,542**	,456*	1,000	
	p	,003	,939	,020	,586	,000	,000	,002	,013		
Yağ (Y ₁₀)	r	-,546**	-,140	,545**	,026	,939**	,752**	,558**	,522**	,920**	1,000
	p	,003	,470	,002	,893	,000	,000	,002	,004	,000	

(i) İlişki analizi Spearman's Rho Korelasyon katsayısı ile yapılmıştır

(ii) , $p<0,01$ ** anlamlılık seviyesinde ilişki anlamlı

4.TARTIŞMA

Osteokalsin ve irisin seviyelerinin vücut ağırlığı ve yağ oranı artışıyla ilişkili olabileceğini düşünerek yaptığımız çalışmada osteokalsin ve irisin seviyeleri obez ve obez olmayan 2 grup arasında farklıydı. Osteokalsinin özellikle diyabetli hastalarda anlamlı derecede düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Rosato ve ark 1998). Yapılan çalışmalar osteokalsinin vücut yağ dağılımını ve vücut kitle indeksini etkileyen bir hormon olarak kabul edildiğini göstermektedir (Khaodhiar ve ark 1999). Çalışmamızda obez grupta osteokalsin düzeylerinin obez olmayan gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Osteokalsin düşüklüğünün obeziteyle ilişkilendirilebileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (El-Eshmawy ve ark 2015, Kim ve ark 2010).

İrisin, beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir proteindir (Boström ve ark 2012). Bu çalışmada irisinin obeziteyle olan ilişkisi araştırılmıştır. İnsan çalışmalarının çoğunda, dolaşımdaki irisin seviyeleri ile VKİ arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Huh ve ark 2012, Stengel ve ark 2013). Diğer çalışmalarda dolaşımdaki irisinin erkeklerde VKİ ve yağ kütlesi ile negatif bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (Moreno- Navarrete ve ark 2013). Aynı şekilde çalışmamızda da irisinin vücut ağırlığı ve yağ yüzdesi ile kuvvetli bir negatif ilişkisinin olduğu gösterilmiştir; vücut ağırlığı arttıkça irisin düzeyi düşmektedir. Schlogl ve ark (2015) irisin ile ilgili çalışmalarında, artmış enerji alımı ile birlikte irisin konsantrasyonlarındaki azalmayı göstermiştir. Ayrıca vücut ağırlığının yanı sıra vücuttaki yağ oranı ile irisin arasında da negatif bir ilişki bulunmuştur. Crujeiras ve ark (2014) irisin ile ilgili çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Huh ve ark da (2012) yaptıkları çalışmada irisin ile kas kitlesi arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir.

Trigliserid düzeyi beslenme, hareket durumu ve vücut yapısıyla önemli düzeyde etkili bir parametredir. Kan trigliserid düzeyi bu çalışmada obez gruplarda normal gruplara göre yüksek bulunmuştur. Trigliserid düzeyi kalp damar sağlığının korunmasında görev alan HDL düzeyiyle negatif korelasyon göstermektedir. HDL

düzeyi çalışmamızda obez ve obez olmayan grupta birbirine yakın çıkmıştır ve istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda osteokalsin ve irisinin obez ve obez olmayan gruplarda farklı olduğunu gösterdik. Osteokalsin ve iris seviyeleri obez grupta obez olmayan gruba göre daha düşüktü. Osteokalsin ve iris ile VKİ ve vücut yağı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü. Osteokalsin ile HDL arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Osteokalsin ile LDL, trigiliserid ve kolesterol arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü. İrisin ile trigiliserid arasında negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Obez olmayan grubun trigiliserid, LDL, kolesterol değerleri obez olan gruba göre düşüktü. Sonuç olarak, osteokalsin ve irisinin obezite üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Gruplardaki örenelem sayısı artırılarak obezite, osteokalsin ve iris düzeyi arasındaki ilişki ileride yapılacak daha detaylı çalışmalarla araştırılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Affourtit C, Quinlan, CL, Brand MD, 2012. Measurement of proton leak and electron leak in isolated mitochondria. *Methods Mol. Biol.* 810, 165– 182.
- Bae S, Choe J, Chung Y, Kim B, Lee S, 2011. The association between serum osteocalcin levels and metabolic syndrome in Koreans. *Osteoporos, Int.* 22, 2837–2846.
- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Lo JC, Rasbach KA, 2012. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481, 463–468.
- Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ, 1984. Serum bone Glaprotein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 1, 1091–1093.
- Buday B, Pach FP, Literati-Nagy B, Vitai M, Vecsei Z, Koranyi L, 2013. Serum osteocalcin is associated with improved metabolic state via adiponectin in females versus testosterone in males. Gender specific nature of the bone-energy homeostasis axis. *Bone*, 57, 98–104.
- Cabler S, Agarwal A, FlintMM, Du Plessis SS, 2010. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian J of Androl* 12, 480–489.
- Cairns JR, Price PA, 1994, 1989–1997. Direct demonstration that the vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely g-carboxylated in humans. *Journal of Bone and Mineral Research*, 9.
- Chengalvala MV, Bapat AR, Hurlburt WW, Kostek B, Gonder DS, Mastroeni RA, 2001. Biochemical characterization of osteo-testicular protein tyrosine phosphatase and its functional significance in rat primary osteoblasts. *Biochemistry*, 40, 814–821.
- Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, 2013. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 100, 96–101.
- Cinti S, 2011. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med*, 43, 104–115.
- Confavreux CB, Levine RL, Karsenty G, 2009. A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol*, 310, 21–29.
- Crujeiras AB, Zulet M, Carreira MC, Martinez JA, Casanueva FF, 2014. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*, 63, 520–531.
- Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Martinez JA, Casanueva FF, 2014. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*, 26, 198–207.
- Dacquin R, Mee PJ, Kawaguchi J, Olmsted-Davis EA, Gallagher JA, Nichols J, Lee K, Karsenty G, Smith A, 2004. Knock-in of nuclear localised b-galactosidase reveals that the tyrosine phosphatase Ptp^{prv} is specifically expressed in cells of the bone collar. *Developmental Dynamics*, 229, 826–834.
- Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Goldstein S, 1996. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*, 382, 448–452.
- Engelke JA, Hale JE, Suttie JW, Price PA, 1991. Vitamin K-dependent carboxylase: utilization of decarboxylated bone Gla protein and matrix Gla protein as substrates. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1078, 31–34.
- El-Eshmawy M, Abdel Aal I, 2015. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Appl Physiol Nutr Metabol*, 40, 218–222.
- Eleftheriou F, Ahn JD, Liu X, Kondo H, Richards WG, 2005. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*, 434, 514–520.

- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P, 2008. Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *PNAS*, 105, 5266–5270.
- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P, 2008. Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci*, 105, 5266–5270.
- Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Ducy P, Karsenty G, 2010a. An ELISA-based method to quantify osteocalcin carboxylation in mice. *Biochem and Biophys Res Commun*, 397, 691–696.
- Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, Ducy P & Karsenty G, 2010b. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, 142, 296–308.
- Fernandez CD, Bellentani FF, Nascimento AF, Cicogna AC, Kempinas WD, 2011. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reprod Biol and Endocrinol*, 9, 32.
- Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Giancesello L, Vettor R, 2010. Evidence for osteocalcin production by adipose tissue and its role in human metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 3502–3506.
- Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Aja S, Hussain MA, Bruning J, 2010. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*, 142, 309–319.
- Gao S, Li F, Li H, Huang Y, Liu Y, Chen Y, 2016. Effects and molecular mechanism of GST-Irisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*, 11, e0147480.
- Gavrieli A, Panagiotou G, Mantzoros CS, 2016. Leptin administration in physiological or pharmacological doses does not alter circulating irisin levels in humans. *Int J Obes*, 40, 1461–1463.
- Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U, 2010. Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biol Reprod*, 8, 96–104.
- Gundberg CM, Lian JB, Booth SL, 2012. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe. *Adv Nutr*, 3, 149–157.
- Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, Garcia-Escobar E, Haro-Mora JJ, 2014. Leptin in adipose tissue. *Eur J Clin Invest*, 44, 918–925.
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017. Obezite, Erişim tarihi 04 Mart 2019. Erişim adresi, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html>.
- Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM, 1989. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological Reviews*, 69, 990–1047.
- Hannemann A, Breer S, Amling M, Schinke T, Haring R, Keller J, 2013. Osteocalcin is associated with testosterone in the general population and selected patients with bone disorders. *Andrology*, 1, 469–474.
- Huerta AE, Prieto-Hontoria PL, Fernandez-Galilea M, Martinez J, Moreno-Aliaga MJ, 201. Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: effects of alpha-lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *J Physiol Biochem*, 71, 547–558.
- Hunter T, 1995. Protein kinases and phosphatases: the yin and yang of protein phosphorylation and signaling. *Cell*, 80, 225–236.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, 2012. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61, 1725–1738.

- Hwang YC, Jeong IK, Ahn J, Chung HY, 2009. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced b-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab ResRev*, 25, 768–772.
- Huang J, Wang S, Xu F, Wang D, Yin H, 2017. Exercise training with dietary restriction enhances circulating irisin level associated with increasing endothelial progenitor cell number in obese adults: an intervention study. *PeerJ*, 5, e3669.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, 2012. FNDC5 and risin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61, 1725–1738.
- Kalaycı Ş, 2010. SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri. Beşinci baskı. Ankara, Asil Yasyın Dağıtım, s. 117.
- Kanazawa I, Tanaka K, Ogawa N, Yamauchi M, Yamaguchi T, Sugimoto T, 2013. Undercarboxylated osteocalcin is positively associated with free testosterone in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 24, 1115–1119.
- Kim SH, Lee JW, Im JA, Hwang HJ, 2010. Serum osteocalcin is related to abdominal obesity in Korean obese and overweight men. *Clin Chim Acta*, 411, 2054–2057.
- Kim YS, Paik IY, Rhie YJ, Suh SH, 2010. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci*, 25, 985–991.
- Khaodhiar L, McCowen KC, Blackburn GL, 1999. Obesity and its comorbid conditions. *Clin Cornerstone*, 2, 17–31.
- Klaus S, Casteilla L, Bouillaud F, Ricquier D, 1991. The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. *Int Biochem J*, 23, 791–801.
- Kode A, Mosialou I, Silva BC, Joshi S, Ferron M, Rached M, Kousteni S, 2012. FoxO1 protein cooperates with ATF4 protein in osteoblasts to control glucose homeostasis. *J Biol Chem*, 287, 8757–8768.
- Kousteni S, 2011. FoxO1: a molecule for all seasons. *J Bone Miner Res*, 26, 912–917.
- Kousteni S, 2012. FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism. *Bone*, 50, 437–443.
- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, 2007. Endocrine regulation of energymetabolism by the skeleton. *Cell*, 130 456–469.
- Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, 2013. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 27, 365–369.
- Loffler D, Muller U, Scheuermann K, Wagner IV, Kiess W, Korner A, 2015. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *Clin J Endocrinol Metab*, 100, 1289–1299.
- Mauro LJ, Olmsted EA, Skrobacz BM, Mourey RJ, Davis AR, Dixon JE, 1994. Identification of a hormonally regulated protein tyrosine phosphatase associated with bone and testicular differentiation. *J Biol Chem*, 269, 30659–30667.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowma BA, Dietz, WH, Vinicor F, 2003. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA*, 289, 76–79.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, 2013. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, E769–E778.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Tinahones Mokdad F, Ricart W, 2013. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, E769–E778.

- Nigro E, Scudiero O, Ludovica Monaco M, Polito R, Schettino P, Grandone A, 2017. Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: association with insulin-resistance. *Cytokine*, 94, 8–13.
- Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE, 2011. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell*, 144, 796–809.
- Oury F, Ferron M, Wang HZ, Confavreux C, Xu L, Lacombe J et al. 2013 Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas–bone–testis axis. *J Clin Invest*, 123, 2421–2433.
- Palacios-Gonzalez B, Vadillo-Ortega F, Romero-Hidalgo S, Meraz N, 2015. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different VKI: a direct relation with leptin. *Obesity*, 23, 729–732.
- Palmer NO, Bakos MW, Fullston T, Lane R, 2012. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*, 2, 253–263.
- Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Agüera Z, Jimenez- Murcia S, Botella C, 2014. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int Endocrinol J*, 857270.
- Pedersen BK, Febbraio MA, 2012. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, 8, 457–465.
- Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez-Real JM, Seufert J, Mantzoros CS, 2017. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, 13, 324–337.
- Pi M, Chen L, Huang MZ, Zhu W, Christenson L, Jackson D, 2008. GPRC6A null mice exhibit osteopenia, feminization and metabolic syndrome. *PLoS ONE*, 3, e3858.
- Pi M, Zhang L, Lei S, Huang M.Z, Shen H, Deng HW, Quarles L, 2010. Impaired osteoblast function in GPRC6A null mice. *J Bone Miner Res*, 25, 1092–1102.
- Pi M, Wu Y, Quarles LD, 2011. GPRC6A mediates responses to osteocalcin in b-cells in vitro and pancreas in vivo. *J Bone Miner Res*, 26, 1680–1683.
- Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B, 2009. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metabol*, 94, 827–832.
- Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M & Delmas PD 1991 Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res*, 6, 1211–1216.
- Pollock NK, Bernard PJ, Gower BA, Gundberg CM, Wenger K, Bassali RW, Davis CL, 2011. Lower uncarboxylated osteocalcin concentrations in children with prediabetes is associated with bcell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, E1092–E1099.
- Prats-Puig A, Mas-Parareda M, Riera-Perez E, Gonzalez-Forcadell D, Diaz M, Bassols J, Ibanez L, 2010. Carboxylation of osteocalcin affects its association with metabolic parameters in healthy children. *Diabetes Care*, 33 661–663.
- Rached MT, Kode A, Silva BC, DePinho RA, Kim JK, Karsenty G, 2010. FoxO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice. *J Clin Invest*, 120, 357–368.
- Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Mazess RB, Johnson KA, Melton LJ, 1982. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest*, 70, 716– 723.
- Roca-Rivada A, Castela C, Sen LL, Landrove MO, Balta J, 2013a. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 8, e60563.

- Roca-Rivada A, Castela C, Sen LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A, 2013b. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS ONE*, 8, e60563.
- Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA, 1998. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*, 63, 107–111.
- Schlessinger J, 2000. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 103, 211–225.
- Seo J, Fortuno ES III, Suh JM, Adams CM, Townes T, Graff JM, 2009. Atf4 regulates obesity, glucose homeostasis, and energy expenditure. *Diabetes*, 58, 2565–2573.
- Schilling AF, Schinke T, Munch C, Rueger JM, Amling M, 2005. Increased bone formation in mice lacking apolipoprotein E. *J Bone Miner Res*, 20, 274–282.
- Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Jacques PF, Booth SL, 2009. G-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr*, 90, 1230–1235.
- Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, 2013. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest*, 123, 215–223.
- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, 2013. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*, 39, 125–130.
- Schlogl M, Piaggi P, Votruba SB, Walter M, Krakoff J, Thearle MS, 2015. Increased 24-hour ad libitum food intake is associated with lower plasma irisin concentrations the following morning in adult humans. *Appetite*, 90, 154–159.
- Strapazzon G, De Toni L, Foresta C, 2011. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 22, 1643–1644.
- Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, 2018. Erişim tarihi 6 Mart 2019. Erişim adresi, <https://www.tuseb.gov.tr/akademik/obezite-hakkinda-oecd-raporu>.
- Villafán-Bernal JR, Sánchez-Enríquez S, Muñoz-Valle JF, 2011. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review). *Int J Mol Med*, 28, 283.
- Wei J, Hanna T, Suda N, Karsenty G, Ducy P, 2014a. Osteocalcin promotes b-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes*, 63, 1021–1031.
- Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blazer WS, Karsenty G, 2014b. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest*, 124, 1–13.
- Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE, 1995. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clinical Endocrinology*, 42, 141–146.
- Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, et al. (2012) Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 150, 366–376.
- Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, 2015. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/ lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta*, 1852, 1867–1875.
- Yang X, Karsenty G, 2004. ATF4, the osteoblast accumulation of which is determined posttranslationally, can induce osteoblast-specific gene expression in non-osteoblastic cells. *J Biol Chem*, 279, 47109–47114.
- Yoshizawa T, Hinoi E, Jung DY, Kajimura D, Graff JM, Kim JK, Karsenty G, 2009. The transcription factor ATF4 regulates glucose metabolism in mice through its expression in osteoblasts. *J Clin Invest*, 119, 2807–2817.

- Yunker LA, Undersander A, Lian JB, Stein GS, Carlson CS, Mauro LJ, 2004. The tyrosine phosphatase, OST-PTP, is expressed in mesenchymal progenitor cells early during skeletogenesis in the mouse. *J Cell Biochem*, 93, 761–773.
- Zhang J, Valverde P, Zhu X, Murray D, Wu Y, Yu L, Jiang H, 2017. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism. *Bone Res*, 5, 16056.
- Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao, 2014. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63, 514–525.
- Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y, 2009. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol*, 161, 723–729.



7. EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK
KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2017/22

Toplantı Tarihi : 20.12.2017

Karar Sayısı 2017/369 S.Ü.Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Muaz BELVİRANLI'nın "Obez ve obez olmayan sağlıklı sedanter erkeklerde osteokalsin düzeyleri ve adipomiyokinlerle ilişkisi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 27.11.2017 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan İnceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Muaz BELVİRANLI'nın "Obez ve obez olmayan sağlıklı sedanter erkeklerde osteokalsin düzeyleri ve adipomiyokinlerle ilişkisi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.



8.ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında Konya’da doğdu. İlköğrenimini Konya’da Mümtaz Kuru İlköğretim Okulu’nda, orta öğrenimini Konya Atatürk Lisesi’nde tamamladı. 2015 yılında Konya’da Mevlana Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’nden mezun oldu. Konya BLC Tıp Merkezi’nde diyetisyen olarak görev yapmaktadır. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.

