

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN POSTMENOPUZAL DÖNEMDEKİ KADINLARDA
SERUM LEPTİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Kemal AĞBAHT

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Miyase BAYRAKTAR**

**ANKARA
2007**

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda katkıları olanlara:

Tez Danışmanım Sayın Prof.Dr.MİYASE BAYRAKTAR başta olmak üzere diğer tüm Endokrinoloji ünitesi üyeleri çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tasarım, analiz ve yazım aşamalarında her türlü desteği sağlamışlardır. Uzm.Dr. SELÇUK DAĞDELEN yalnızca tez ile ilgili değil, aynı zamanda tüm uzmanlık eğitimim boyunca Endokrinoloji ve İç Hastalıkları ile ilgili her konuda kolaylıkla bilgisine başvurabileceğim hekim rolünü oynamıştır.

Çalışmanın uygulama kısmında yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr.Umut Kalyoncu ve emeği geçen diğer hekim arkadaşlarıma, Endokrinoloji ve Genel Dahiliye Üniteleri hemşirelerine, araştırmanın laboratuvar kısmına içtenlikle destek veren Metin Ödevci Bey'e, en doğru ve güvenilir sonuçların eldesi için yoğun çaba sarfeden, laboratuvar analizleri ile araştırmaya değer katan Havva Oğuz Hanım'a, çalışmanın hem tasarım hem analiz kısımlarındaki istatistik yorumları için Dr. Jale Karakaya Hanım'a ve araştırmaya iştirak etmeyi kabul eden tüm hanımlara ayrıca çok teşekkür ederim.

Tıp ve İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen saygıdeğer tüm öğretim üyelerine içtenlikle teşekkür ederim.

Beni bu tezi yazabilecek günlere getiren yolun özellikle başlangıcındaki girdapları aşabilmemde, çağdaş dünya görüşü ve mütevazı yaşam tarzı ile büyük katkıları olan rahmetli BÜYÜKBABAMA; sevgilerini kayıtsız şartsız esirgemeyen ve hep yanımda hissettiğim AİLEME; büyük servetim KARDEŞLERİME;

ve BİLİMİN, HÜMANİZMADAN BESLENEN BİR FELSEFE olduğu savında birleşenlere...

ÖZET

Ağbaht, K. Erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda serum leptin ve adiponektin düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2007.

Vücut yağ kitlesi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Ancak, bu ilişkiden sorumlu araçlar henüz aydınlatılabilmiş değildir. Buradan hareketle, insülin direnci, açlık serum adiponektin ve leptin düzeyleri ile KMY arasında ilişki araştırmak amaçlı kesitsel, tek-merkezli, gözlemsel bir çalışma planlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji, Romatoloji ve Genel Dahiliye Üniteleri'ne ayaktan başvuran, yaşları 45-64 arasında değişen, ortalama vücut kitle indeksleri $29.8 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ olan ve osteoporoz açısından araştırılmak üzere başvuran postmenopozal kadınlar dahil edildi. İkincil osteoporoz nedeni olabilecek hastalığı ya da diabetes mellitus tanısı olanlarla KMY'yi ya da adipokin düzeylerini etkilediği bilinen ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Açlık serum adiponektin ve leptin düzeyleri, HOMA-IR skoru, bel çevresi, kilo, ağırlık, menopoz süresi ve PTH düzeyleri tayin edildi. Bu değişkenlerle DEXA yöntemi ile ölçülen lumbar, femur ve radius KMY'leri arasındaki ilişki incelendi.

Çalışmaya dahil olan 84 olgunun, HOMA-IR skoru 2.18 ± 1.65 , adiponektin düzeyleri $13.81 \pm 4.87 \text{ } \mu\text{g/mL}$, leptin düzeyleri $20.28 \pm 8.08 \text{ ng/mL}$ idi. Vücut kitle indeksi, bel çevresi ve leptin düzeyleri ile aynı yönde korelasyon gösterdi ($p < 0.001$). Öte yandan, adiponektin, lumbar ve femur KMY'leri ile ters ($p < 0.001$), radius KMY değerleri ile aynı yönde ($p = 0.026$) korelasyon gösterdi. Çoklu değişkenli analiz, femur boyun ve lumbar KMY değerleri ile adiponektin arasında bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Femur total bölge ise bel çevresi ile bağımsız ilişki gösterdi.

Erken postmenopozal dönemdeki diyabeti olmayan kadınlarda, adiponektin, lumbar vertebra ve femur KMY'leri zıt yönde ilişki gösterir. HOMA-IR skoru ile KMY arasında ilişki yoktur.

Anahtar Kelimeler: Yağ kitlesi, insülin rezistansı, HOMA-IR skoru, leptin, adiponektin, kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Agbaht, K. Correlations of Serum Leptin and Adiponectin Levels with Bone Mineral Density in Early Postmenopausal Women. Hacettepe University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Thesis, Ankara, 2007.

There is an association between adiposity, insulin resistance and osteoporosis, but the mechanism of this relationship remains an enigma. The aim of the study was to determine whether insulin resistance, fasting serum adiponectin and leptin levels are associated with bone mineral density (BMD). A cross-sectional, single-center, observational study was designed. Postmenopausal women [45-64 years old, average body mass index (BMI) $29.8 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$] referred for screening of osteoporosis to outpatient Endocrinology, Rheumatology, and General Internal Medicine clinics of Hacettepe university hospital were enrolled. Patients with secondary causes of osteoporosis, diabetes mellitus, and medications known to influence BMD or level of adipocytokines were excluded.

Fasting serum adiponectin (AP) and leptin (LP) levels, HOMA-IR score, waist circumference, weight, height, menopause duration, and PTH levels were determined. The relationship between these variables and lumbar, hip and forearm BMD measured by dual-energy x-ray absorptiometry were analysed.

Of the 84 participants, HOMA-IR score was 2.18 ± 1.65 , AP was $13.81 \pm 4.87 \text{ } \mu\text{g/mL}$ and LP was $20.28 \pm 8.08 \text{ ng/mL}$. BMI, waist circumference, and leptin positively, adiponectin negatively correlated with hip and lumbar BMD ($p < 0.001$). On the other hand, adiponectin positively correlated with BMD of the distal forearm ($p = 0.026$). Multivariate analysis confirmed an inverse relationship between serum AP level and femoral neck and lumbar BMD. Femoral total BMD found to be independently associated with waist circumference.

Adiponectin negatively correlates with femoral and lumbar spine BMD, in non-diabetic non-geriatric postmenopausal women, whereas there is no relationship between HOMA-IR score and BMD.

Keywords: Adiposity, insulin resistance, HOMA-IR score, leptin, adiponectin, bone mineral density.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KEMİĞİN YENİDEN YAPILANMA SÜRECİ.....	3
2.2 OSTEOPOROZ PATOGENEZİ	8
2.2.1 ÖSTROJENİN MERKEZİ ROLÜ	11
2.2.2 KALSİYUM, VİTAMİN D, PTH	12
2.2.3 RANK, RANKL, OSTEOPROTEGERİN SİSTEMİ	14
2.2.4 OSTEOLAST FARKLILAŞMASI VE İŞLEVLERİNİ BELİRLEYEN GENLER.....	15
2.2.5 LOKAL VE SİSTEMİK BÜYÜME FAKTÖRLERİ	16
2.2.6 SİTOKİNLER, PROTAGLANDİNLER, NİTRİK OKSİT, LÖKOTRİENLER.....	16
2.2.7 KOLLAJEN ANORMALLİKLERİ	17
2.3 VİSERAL YAĞ DOKUSU VE OSTEOPOROZ	17
2.3.1 ADİPONEKTİN	18
2.3.2 LEPTİN	21
2.3.3 ADİPONEKTİN VE OSTEOPOROZ	22
2.3.4 LEPTİN VE OSTEOPOROZ	23
2.4 OSTEOPOROZ TANISI İÇİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ	24
3. BİREYLER VE YÖNTEM	29
3.1 ÇALIŞMA EVRENİ	29

3.2	ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	30
3.3	ÖLÇÜMLER	31
3.4	TANIMLAR	32
3.5	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4.	BULGULAR	34
4.1	OLGULARA AİT ÖZELLİKLER.....	34
4.2	OLGULARIN BAZAL ENDOKRİN VE METABOLİK KARAKTERİSTİKLERİ.....	35
4.3	OLGULARIN KMY ÖLÇÜMLERİ	36
4.4	KMY ÖLÇÜMLERİ İLE TANIMLAYICI DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLER.....	36
4.5	KMY ÖLÇÜMLERİ İLE LABORATUAR DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER.....	38
4.6	OLGULARIN ADİPONEKTİN, LEPTİN DÜZEYLERİ VE HOMA-IR SKORLARI İLE KMY DIŞI LABORATUAR PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLER	41
4.7	KMY ÖLÇÜMLERİ İLE İLİŞKİ GÖSTEREN DEĞİŞKENLERİN ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ	43
5.	TARTIŞMA	45
5.1	ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	45
5.2	ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN BAZAL ENDOKRİN VE METABOLİK KARAKTERİSTİKLERİ	46
5.3	KMY İLE İLİŞKİLERİN ANALİZİ.....	49
5.3.1	ADİPONEKTİN İLE İLİŞKİLER	50
5.3.2	LEPTİN İLE İLİŞKİLER.....	51
5.3.3	İNSÜLİN REZİSTANSI (HOMA-IR SKORU) İLE İLİŞKİLER.....	52
5.4	BÖLGESEL KMY’NİN ÇOKLU DEĞİŞKENLİ ANALİZİ	53
5.5	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	55
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7.	KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen fosfataz
APG	Açlık plazma glukozu
BMI	Vücut kitle indeksi
BMP2	Kemik morfogenetik protein 2 (bone morphogenetic protein 2)
BMU	Kemiğin çok hücreli ünitesi (bone multicellular unit)
Ca	Kalsiyum
COX2	Siklooksijenaz 2
DEXA	Dual energy X-ray absorbsiometry
ER-α	Östrojen reseptör alfa
ER-β	Östrojen reseptör beta
ERR-α	Östrojen reseptör ilişkili reseptör alfa
FSH	Folikül uyarıcı hormon (follicle stimulating hormone)
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high-density lipoprotein)
HOMA-IR	Homeostasis model assesment-insulin resistance
HPA	Hipotalamus-hipofiz adrenal aksı
HPG	Hipotalamus-hipofiz gonad aksı
HPT	Hipotalamus-hipofiz tiroid aksı
HRT	Hormon yerine koyma tedavisi
IFG	Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin like growth factor)
IGT	Bozuk glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)
IL	İnterlökin
IQR	Çeyreklikler arası fark (interquartile range)
IRMA	İmmunoradioimmunoassay
ITAM	İmmünoreseptör tirozin-temelli aktivasyon motifi
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (low-density lipoprotein)
LHRH	Lüteinize edici hormon salıcı hormon
LRP5	LDL reseptör ilişkili protein 5
NO	Nitrik oksit

NSAID	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
OPG	Osteoprotegerin
P	Fosfor
PGE2	Prostaglandin E2
PPAR- γ/α	Peroksizom proliferatör aktive olmuş reseptör-gama/alfa
PTH	Paratiroid hormon
RANK	Nükleer faktör kappa betanın reseptör aktivatörü
RANKL	Nükleer faktör kappa betanın reseptör aktivatörü ligandı
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standart sapma
SERM	Seçici östrojen reseptör modüle edici ajanlar
SFRP	Secreted frizzled-related protein
SHBG	Cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism)
TGF-β	Transforming büyüme faktörü-beta
TNF-α	Tümör nekroz faktörü alfa
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
VDR	Vitamin D reseptör
VMH	Ön orta hipotalamus (ventral medial hypothalamus)

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1	Kemik yeniden yapılanma süreci	4
Şekil 2.2	Kemik rezorbsiyonu (Şekil 2.2a) ve formasyonunu (Şekil 2.2b) düzenleyen faktörler	6-7
Şekil 2.3	Osteoklast formasyon ve aktivitesinin düzenlenmesi	13
Şekil 2.4	Bir olgumuzun lumbar vertebra (Şekil 4a) ve femur bölgelerinin (Şekil 4b) DEXA ile ölçümü	27
Şekil 4.1	Vücut kitle indeksi (BMI), adiponektin ve leptin arasındaki ilişki	39

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 3.1:	Çalışma dışı bırakılma nedenleri.....	30
Tablo 4.1:	Olgulara ait özellikler.....	34
Tablo 4.2:	Olguların Laboratuvar Değerleri.....	35
Tablo 4.3:	Olguların KMY Ölçümleri.....	36
Tablo 4.4:	KMY ölçümleri ile Olgu Özellikleri Arasındaki İlişkiler.....	37
Tablo 4.5:	KMY ölçümleri ile laboratuvar arasındaki ilişkiler	40
Tablo 4.6:	Olguların adiponektin, leptin ve ürik asit düzeyleri ile KMY dışı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler.....	42
Tablo 4.7:	KMY ölçümleri ile ilişki gösteren değişkenlerin çok değişkenli analizi	44

1. GİRİŞ

Vücut ağırlığı, hem kadın hem erkeklerde kemik kitlesinin güçlü bir belirleyicisidir.¹⁻

⁵ Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile kemik kırık riski arasında zıt ilişki vardır.⁶⁻⁹

Kalp-damar hastalıkları ve diabetes mellitus gibi birçok artmış riske karşın,¹⁰ obezite osteoporoza karşı koruyucu görünmektedir.¹¹⁻¹³ Obezite ilişkili mekanik yük, vücut ağırlığı ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki aynı yönlü ilişkiye katkıda bulunuyor olabilir. Bunun kısmen nedeni, vücut yağ dokusu ya da kas aracılı mekanik etkiler nedeniyle kemiğe artmış oranda binen yüküdür.¹¹ Bununla beraber, bu koruyucu etki aynı zamanda yük taşımayan kemik bölgelerinde de gözlenmiştir.¹² Bu gözlem, iskelete binen yükten öte faktörlerin de olaya karışıyor olabileceğini düşündürür.¹⁴

Vücut ağırlığı, yağ kitlesi ve yağsız vücut ağırlığından oluşur. Bu bileşenlerden vücut yağ kitlesinin, vücut ağırlığı ya da yağsız vücut ağırlığına oranla KMY'yi belirlemede daha önemli rol oynadığı öne sürülmüştür.¹³ Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, özellikle hormonal faktörlerin (östrojen, insülin, leptin, adiponektin) bu ilişkide rol alıyor olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, bugüne dek yapılan çalışmalar, bu faktörlerin -östrojen dışında- bu ilişkide bağımsız rol oynadığını göstermekte tartışmalı sonuçlar rapor etmiş ve yetersiz kalmışlardır. Bu çalışmada adiponektin, leptin ve insülin rezistansı ile KMY arasındaki olası ilişkilerin araştırılması amaçlanarak 'Yağ dokusu kaynaklı adiponektin ve leptin, kemik mineral yoğunluğunun bağımsız belirleyici faktörlerinden olabilir.' hipotezi test edildi.

2. GENEL BİLGİLER

Osteoporoz kemik kütlesi kaybı ve kemik mikromimarisindeki değişiklikler sonucu, kırık riskinde artma ile giden metabolik bir kemik hastalığıdır. Muhtemelen insanlıkla birlikte varolan bir sorundu ancak insan ömrünün uzaması ile son zamanlarda önemli bir sağlık sorunu haline gelmeye başladı.¹⁵ 19. yüzyılın başında bir İngiliz cerrah olan Sir Astley Cooper ‘yaşamın ileri dönemlerinde kemiğin kazandığı hafiflik ve yumuşaklığa’ ve ‘kemiğin bu durumunun artmış kırık gelişimine yolaçtığını’ belirtmiştir.¹⁶ Aynı dönemde Johann Lobstein osteoporoz tanımını yapmıştır, ancak muhtemelen tarif ettiği ‘osteogenesis imperfecta’ idi.¹⁷ 1940 yılında Amerikan klinisyen ve endokrinolog olan Fuller Albright postmenopozal osteoporozu tanımlamış ve bunun östrojen eksikliğine bağlı kemik yapımının azalmasının bir sonucu olabileceğini öne sürmüştür.¹⁸ Daha sonra osteoporozun 2 tip olduğu ve birinin menopoza sonrası östrojen eksikliğine bağlı olduğu, diğerinin yaşlanmaya bağlı iskelet zayıflaması ve kalsiyum kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁹ Son olarak bu bakış açısı da yerini şimdiki görüşe bırakmıştır: ‘Osteoporoz, farklı birçok patogenetik mekanizmanın biraraya gelerek kemik kitlesi kaybına neden olduğu ve kemik mikromimarisinin bozulduğu süreci ifade eder, şeklinde tanımlanabilir’.^{20, 21} Bu faktörlere eşlik eden artmış düşme riski osteoporotik hastalardaki kırıkların gelişimine katkıda bulunur.¹⁵

Genetik faktörler erişkin kemik kitlesindeki değişkenliğin %60-80’inden sorumludur.²² Ancak şu da bir gerçek ki, erişkin KMY’si büyüme sürecinde kazanılan doruk kemik kitlesi ve sonrasındaki kemik kayıp hızı ile doğrudan ilişkilidir. Kemik kitle kazanımının çoğu 12 ile 18 yaşlar arasında gerçekleşir. Bu dönemde çevresel ve hormonal çok önemli etkileşimler söz konusudur. Kemik oluşumunu bozan ya da rezorpsiyonu kolaylaştıran herhangi bir hastalık ya da hormonal dengeleri değiştirebilen durumlar, bu periyotta doruk kemik kitlesinin daha az olmasına ve yaşamın ileri dönemlerinde artmış kemik kırık riskine neden olacaktır.²³

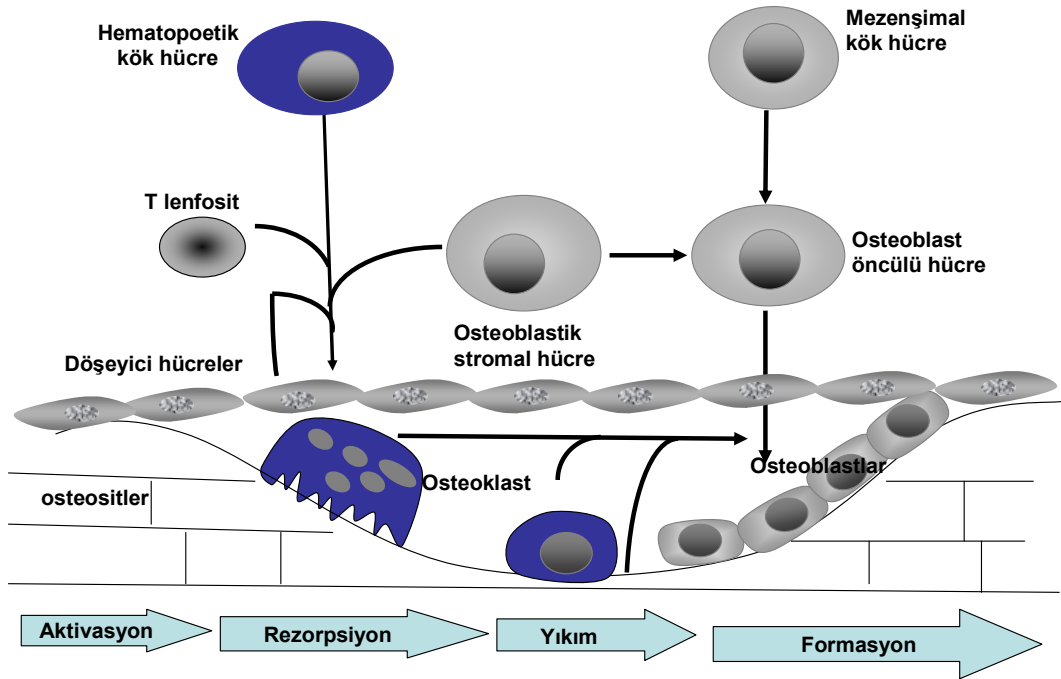
Laboratuvar çalışmalarına dayanan ve hızla artan bilgiler şuna işaret etmektedir: Osteoporoz kemik hücre işlevini düzenleyen birçok lokal ve sistemik faktörlerin etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Osteoporozdaki heterojenite yalnızca sistemik ve lokal faktör düzenleyicilerine bağlı değil aynı zamanda reseptördeki değişiklikler, sinyal transdüksiyon mekanizmaları, nükleer transkripsiyon faktörleri, lokal düzenleyicileri üreten ya da inaktive eden enzimleri de kapsar.¹⁵ Son 10 yılda, genetik çalışmalar sonucu osteoporoz ile ilişkili birçok düzenleyici mekanizma tanımlanmıştır. İlk insan osteoporoz çalışmasının *vitamin D reseptör (VDR)* gen polimorfizmi ile kemik kitlesi ve kırılabilirliği arasında ilişki ortaya koymasından sonra 30'dan fazla aday genin iskelet kitlesi ve kırılabilirliğini etkileyebileceği belirtilmektedir.^{24, 25} Bununla beraber, bu çalışmalardaki sayının az olması, kontrol grubunun ve hasta vakaların genetik arkaplanında farklılık olması nedeniyle tartışmalıdır. Osteoporozun kompleks ve birden fazla geni ilgilendiren (poligenik) bir hastalık olmasından dolayı, spesifik gen polimorfizmlerinin katkısı nispeten daha azdır, fakat klinik olarak önemli olabilir. Osteoporoz patogenezinde spesifik genlerin rolünün tanımlanması için standardize edilmiş genotipleme metodu ile ve genetik olarak benzer normal ve hasta bireyleri karşılaştıran çalışmaların yapılması gereklidir. Yakın zamanda östrojen reseptör polimorfizmi ile bu gösterilmiştir.²⁶

2.1 Kemiğin Yeniden Yapılanma Süreci

Aşırı kemik rezorbsiyonunun ve yetersiz kemik yapımının nasıl kemik kırılabilirliğini artırdığını anlamak için kemik yeniden yapılanma sürecini anlamak gerekir. Kemik dokusu erişkin yaşamı boyunca yeniden yapılanmaktadır (remodelling). Yeniden yapılanma, eski kemiğin osteoklastlarca rezorbsiyonu ve bunu osteoblastlarca yeni kemik oluşumunun izlemesi süreçlerini kapsar²⁷ (şekil 2.1). Bu iki birbiriyle ilişkili olay hem kemik dokusunun yenilenmesinden, hem de anatomik ve yapısal btnliğiği korumasından sorumludur. Normal şartlar altında kemik yeniden yapılanması döngüler şeklinde ilerler. Her döngüde osteoklastlar kemiğe yapıştıktan sonra asidifikasyon ve proteolitik sindirimle kemik dokusunu ortadan kaldırırlar.²⁸ Kısa süre sonra osteoklastlar rezorbsiyon alanını terkeder, yerine bu bölgeye osteoblastlar g eder ve osteoid salınımı ile yeni kemik dokusu oluşum süreci başlar. Osteoid doku kollajen ve diğer proteinlerin oluşturduğu bir matrikstir. Bu

matriks belirli süreçlerden geçerek mineralize olur. Kemik oluşumu tamamlandıktan sonra, kemik yüzeyi –sonunda osteoblastlara farklılaşacak hücre tipi olan- döşeyici hücrelerce çevrilir.²⁹

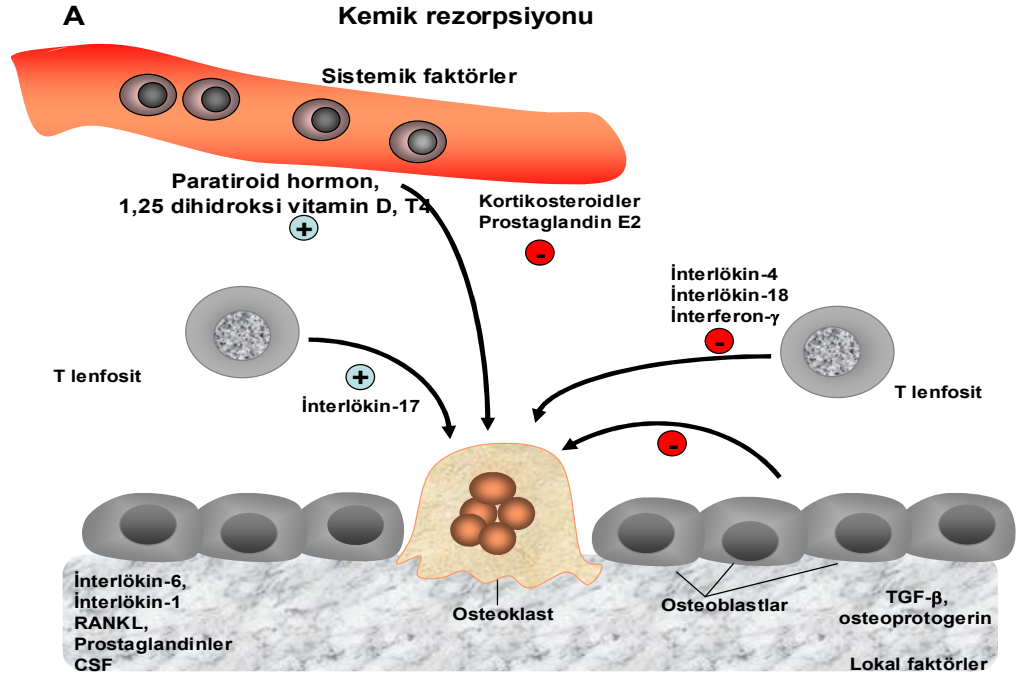
Erişkinde, trabeküler kemiğin yılda yaklaşık %25'i yeniden şekillenirken bu oran kortikal kemikte yalnızca %3'tür. Buradan şu sonuç çıkarılabilir: yeniden yapılanma esas olarak yerel etmenlerce kontrol edilir.²⁹ Kortikal kemiklere kıyasla trabeküler kemikte yüzey-hacim oranı daha yüksektir ve kemiğin %70-85'i kemik iliği ile temas halindedir.³⁰



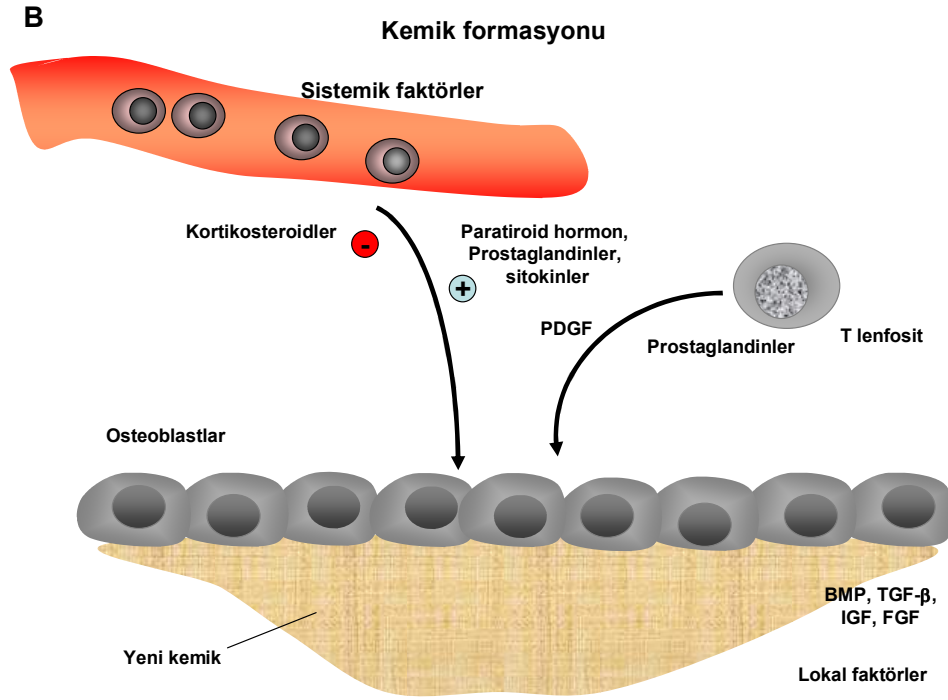
Şekil 2.1: Trabeküler kemik yüzeyinde ya da kortikal kemiğin haversian kanallarında gerçekleşen kemik yeniden yapılanma süreci. Osteoklast *aktivasyonu*, osteoblast sıra hücrelerin hematopoietik hücre öncülleri ile etkileşmesi ile başlar. Bundan başka, inflamatuvar hücreler, özellikle T lenfositler de bu süreci başlatabilir. Osteoklastlar olgunlaştıklarında *rezorpsiyon* süreci başlar ve kısa sürer, yine kısa süren *yıkım* süreci bu fazı izler. Yıkım süreci sırasında, kemik yüzeyini mononükleer hücreler kuşatır, fakat kemik oluşumu henüz başlamamıştır. Bundan sonra, *formasyon* süreci başlar. Muhtemelen osteoklast ya da yıkım sürecinde rol alan hücrelerden salınan maddeler ya da kemik matriksinden açığa çıkan faktörler bu sürecin başlamasında rol oynar. Formasyon süreci, belirgin olarak diğer 3 süreçten uzun sürer, ve osteoblastların ilerleyici dalgalanmaları sonucu matriks oluşumunu kapsar. Bunlar daha sonra, ya düz döşeyici hücreler haline gelirler, kemikte gömülü halde yerleşir ve osteosit adını alırlar, ya da programlı hücre ölümüne giderler. (4 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

Kemik yeniden yapılanma süreci erişkin kemiğinin ana görevini oluşturur. Kemik yeniden yapılanması ya da kemiğin çok hücreli üniteleri yıllar önce Frost³¹ ve diğerleri³² tarafından tanımlanmıştır. Bu olaylar trabeküler kemiğin yüzeyinde düzensiz Howship lakünaları olarak ya da kortikal kemikte nispeten daha uniform silindirik haversian sistemler olarak gerçekleşebilir. Bu süreç hematopoietik öncüllerin osteoklast haline dönüşerek aktif hale geçmeleri ile başlar ve normalde osteoblastik silsile hücreleri ile etkileşimi gereksinir. Rezorbsiyon süreci kısa, yerine koyma süreci uzun olduğundan kemik döngüsündeki herhangi artış kemik kitlesinde kayıp ile sonuçlanacaktır. Ayrıca, dolmamış Howship lakünaları ya da haversian kanalları arttıkça kemik daha da zayıflayacaktır. Aşırı rezorbsiyon trabeküler yapıların tamamen kaybına da neden olur. Böylece, kemik oluşumu için kalıp kalmaz. Bu nedenle, osteoklastik rezorbsiyondaki artışın kemik kırılabilirliği ile sonuçlandığı birçok yol vardır. Bununla beraber, pubertal büyüme çağı sırasında olduğu gibi yüksek rezorbsiyon oranları, her zaman kemik kaybı ile ilişkili değildir. Bu yüzden, osteoporoz gelişimi için yeniden yapılanma sırasında yeterli olmayan kemik oluşum cevabı da gerekli bileşendir.¹⁵

Kemik rezorbsiyonu ve kemik oluşumunun düzenlenmesinde hem sistemik hem lokal faktörler önemli rol oynamaktadırlar (Şekil 2.2a ve 2.2b).



Şekil 2.2a: Hem sistemik hem lokal faktörler, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunda görev alırlar. Sistemik hormonlardan PTH, 1,25 dihidroksivitamin D3 ve tiroksin (T4) osteoklast oluşumunu uyarır. Bunu kemik iliğindeki stromal hücre ve osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu artırarak başarırlar. Ek olarak, osteoblastlar IL-6, IL-1, prostaglandinler ve koloni uyarıcı faktörler (CSF) üretirler. Bunlar da osteoklast oluşumunu uyarırlar. Yardımcı hücreler, örneğin, T lenfositler osteoklast oluşumunu engelleyen hücreler salabilirler. Bunlar arasında IL-4, IL-18 ve interferon-gama sayılabilir.



Şekil 2.2b: Hem sistemik hem lokal faktörler, osteoblastların çoğalması ve farklılaşmasını kolaylaştırabilirler. Bunlar PTH, prostaglandinler, sitokinler ve lenfositlerden salınan büyüme faktörleridir (örneğin, platelet kaynaklı büyüme faktörü PDGF). Ayrıca, kemik matriksi büyüme faktörleri için bir ana kaynak teşkil eder, ve osteoblast çoğalması ve farklılaşmasını kolaylaştırır. Bu faktörler kemik morfojenetik proteinleri (BMP'ler), TGF- β , insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) ve fibroblast growth faktörlerdir. Kortikosteroidler osteoblastların programlı ölümünü (apoptosis) tetikleyebilir ve kemik oluşumunu engelleyebilir. (+ işareti uyarıcı, - işareti ise inhibisyonu ifade eder). (16 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

2.2 Osteoporoz Patogenezi

İskelet kırılabilirliği şu nedenlere bağlı gelişebilir:

- Büyüme süresince iskeletin optimal kitle ve gücüne ulaşamaması
- Aşırı kemik rezorpsiyonu ve bunun sonucunda kemik kitlesinde azalma ve kemik mikromimarisinde bozulma
- Kemik yeniden yapılanması sırasında artmış rezorpsiyona yetersiz kemik oluşum cevabı.

Ayrıca, osteoporotik kırıkların insidansını özellikle kalça ve elbileğinde düşmenin sıklığı ve yönü de belirler.

Daha önce de belirtildiği gibi, osteoporozun temel belirleyicisi kemik rezorbsiyonu ve kemik oluşumu arasındaki dengesizlik sonucu kemik kitlesinin azalmasıdır. Osteoporoz gelişimine katkıda bulunan 2 temel etken gonadal işlevlerin yitirilmesi ve yaşlanmadır. Yaşamın 4 ve 5. dekadlarından itibaren hem kadın hem erkeklerde yılda % 0.3-0.5 oranında kemik kaybı olur. Menopoz sonrasında kemik kaybı 10 kat artar.³³⁻³⁵ Maymunlarda ve farelerde olduğu gibi, insanlarda da over işlev kaybını takiben gelişen kemik kitle kaybı, eşlik eden kemik rezorbsiyon ve kemik oluşum hızındaki artış ile birlikte dir. Ancak kemik rezorbsiyonu kemik oluşumundan öndedir ve özellikle trabeküler kemiklerde osteoklast sayısı artmıştır.³⁶⁻³⁹

Yaşlanmayla birlikte olan kemik kaybının mekanizması menopozdan sonraki erken dönemde gonadal işlevlerin yitirilmesi sonucu gelişen kemik kaybı mekanizmasından farklıdır. Her kemik yeniden yapılanma döngüsünde oluşan kemik miktarı yaşla birlikte azalır, bunun nedeni muhtemelen osteoblast desteğinin azalmasıdır. Bu yüzden, postmenopozal kemik kaybının aksine, ki burada aşırı osteoklastik aktivite söz konudur, yaşa bağlı gelişen osteoporozda osteoblast miktarının ihtiyaca oranla göreceli azalması daha ön plandadır. Osteoblast ihtiyacını yeni yapılan çok hücreli üniteler ve yeni kemik oluşum döngüleri belirler.^{31, 40} Postmenopozal osteoporoz ve yaşlanma (senil) osteoporozu yalnızca altta yatan mekanizma açısından değil, tutulan kemikler açısından da farklılık gösterir. Özellikle, postmenopozal osteoporozda kemik kaybı esas olarak trabeküler kemikte iken (örneğin, vertebralar), senil osteoporozda esas olarak kortikal kemikte (örneğin, uzun kemikler) olur.³⁰

2.2.1 Östrojenin Merkezi Rolü

Osteoporoz patogeneğinde östrojenin kritik rol aldığı görüşü, postmenopozal kadınların, -ki doğal olarak östrojen düzeyleri düşmektedir-, osteoporoz geliştirmede en yüksek risk taşıdığıının gösterilmesi ile ortaya atılmıştır. Morfolojik çalışmalar ve belirli biyokimyasal ölçümler göstermektedir ki, yeniden yapılanma menopozda hızlanmakta, hem kemik yapım hem yıkım belirteçleri yükselmektedir.^{32, 41} Bu

yüzden, Albright'ın orijinal hipotezinin tersine, kemik rezorbsiyonunda artış ve bozulmamış kemik yapımı, östrojen eksikliğindeki kemik kaybının itici gücü olmaktadır.¹⁵ Fakat, menopozdan sonra yıllarca devam eden hızlı ve devamlı kemik kaybı, bozulmuş kemik yapım cevabı göstermelidir, çünkü hızlı pubertal büyüme döneminde kemik rezorbsiyonu daha hızlı olduğu halde, eşlik eden kemik yapımı yeterlidir. Bununla birlikte, östrojen eksikliği durumunda, artmış mekanik yüke karşı normalde artması gereken kemik yapımı yeterince olmamaktadır. Bu da östrojenin hem antikatabolik hem anabolik olduğunu düşündürmektedir.⁴²

Östrojen eksikliği 70 ve 80'li yaşlarındaki kadınlarda hala kemik kaybında rol oynamaya devam etmektedir. Östrojen tedavisi ile kemikteki bozulmanın azalması bunun kanıtıdır.⁴³ Üstelik, yakın zamanda insanlarla yapılan çalışmalar göstermiştir ki, yaşlılarda nispeten normal kemik döngüsü için gerekli östrojen düzeyi meme ve uterus gibi klasik dokuları uyarmak için gerekli düzeyden daha düşüktür.⁴⁴ Kırık riski postmenopozal kadınlarda östrojen düzeyi ile zıt yönde ilişkilidir, ve meme ve uterus dokusunu uyarmak için gerekli östrojen düzeyinin dörtte biri dozda östrojen kemik rezorbsiyonunu azaltmak ve kemik kitlesini artırmak için yeterlidir.⁴⁵

Östrojen her iki cinste de pubertede epifizyal kapanmada önemli rol oynar, ayrıca hem erkek hem kadında kemik döngüsünü düzenler. Gerçekte, erkeklerde östrojen kemik rezorbsiyonunu önlemede androjenden daha etkilidir. Ancak androjenin de rolü vardır.⁴⁶ Östrojen aynı zamanda erkeklerde doruk kemik kitlesinin kazanımında da önemlidir.⁴⁷ Yaşlı erkeklerdeki osteoporoz ile düşük androjen düzeyleri arasındaki ilişkinin, düşük östrojen düzeyleri ile olandan daha güçlü olduğu ileri sürülmüştür.⁴⁸

Östrojen düşüklüğü kemik yeniden yapılanma hızını artırırken östrojen tedavisi bunu azaltır. Benzer şekilde, her yeniden yapılanma döngüsü ile kaybedilen kemik miktarını da azaltır. Hayvan modelleri ve hücre kültürleri bunun, östrojen etkisinin yalnızca kemik çok hücreli ünitelerinde değil, diğer kemik iliği hücrelerinde de görülmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen, 2 reseptör aracılığıyla etkisini göstermektedir: östrojen reseptör alfa (ER α) ve östrojen reseptör beta (ER β). ER α östrojenin kemik dokusundaki etkilerinin gerçekleşmesindeki asıl aracı gibi görünmektedir.⁴² Osteoblastlar ER β eksprese ederler, fakat ER β agonistlerinin

kemikteki etkileri net değildir. Bazı çalışmalar östrojenin, ER α ve ER β üzerindeki etkilerinin zıt yönde olduğunu gösterirken diğer bazı çalışmalar her iki reseptörün aynı yönde etki ettiğini düşündürmektedir.^{49, 50}

ER α 'nin tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) kemik kırılabilirliğini etkiler. Bugüne kadar yapılan en büyük çalışmada bu reseptör için SNP'lerinden birinin kırık riskinde, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak önemli azalma gösterdiği saptanmıştır.²⁶ Diğer çalışmalar ER α 'nin tek nükleotid polimorfizmlerinin KMY'yi ve kemik kaybı oranlarını, ayrıca kemik kırık riskini etkileyebileceğini -hem erkek hem kadınlarda- göstermiştir.^{51, 52}

Bir öksüz reseptör olan östrojen reseptörü ilişkili reseptör alfa (ERR α) kemik hücrelerinde de bulunur. Bu reseptör ER α ve ER β ile sekans homolojisi gösterir.⁵³ Östrojeni bağlama yeteneği olmamasına rağmen, ER α ve ER β ile etkileşebilir ve kemik hücre işlevini değiştirmek üzere doğrudan etkili olabilir. Yakın zamanda ERR α 'yı kodlayan düzenleyici bir varyantın premenopozal kadınlarda lomber vertebra ve femur boyun KMY'sindeki belirgin fark ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁵⁴

Sex hormon bağlayıcı globülin (SHBG), plazmada bulunan cinsiyet hormonu bağlayıcı proteinlerden en önemlisidir. SHBG, yalnızca östrojen duyarlı dokularda östrojen biyoyararlanımını değiştirmekle kalmaz; aynı zamanda hücrelere girişi de etkiler. Epidemiyolojik çalışmalar SHBG'nin bağlayıcı protein olmasının ötesinde bağımsız olarak kemik kaybı ve kırık riskinde etkili olduğunu düşündürmektedir.⁵⁵ Ayrıca, aromataz ile östradiolün lokal olarak oluşması ek bir rol oynuyor olabilir.⁵⁶

Östrojen osteoblastik sıra hücreleri üzerinde etkili olabilirken, kemik üzerindeki etkileri aynı zamanda hematopoietik sıra hücreleri, örneğin osteoklast öncülleri, olgun osteoklastlar ve lenfositler üzerindeki etkilerine de bağlı olabilir. Lokal sitokinler ve büyüme faktörleri bu etkilere aracılık ediyor olabilir. Sıçan modellerinde ovariektomi sonrası kemik kaybı IL-1 ve TNF- α inhibisyonu ile önlenabilir ve bu durum IL-1 reseptörü veya TNF- α olmayan sıçanda görülmemektedir.^{57, 58} Östrojenin sitokin üretimi üzerindeki etkileri T-hücre aracılı olabilir.⁵⁹ Hızlanmış osteoklast programlı ölümünde (apoptosis) östrojenin direk

etkisi artmış TGF- β üretimine atfedilmektedir.⁶⁰ Diğer bir olasılık östrojen, yararlı etkilerini oksidatif stresi baskılayarak gösteriyor olabilir.⁶¹ Östrojen eksikliğinde, tiol antioksidan savunması azalabilir, sonuçta artan oksidatif stres TNF- α 'yı indükleyebilir.⁶² Bu bulguların insan osteoporozu ile ilişkisi henüz aydınlatılmış değildir.

2.2.2 Kalsiyum, D Vitamini, Paratiroid Hormon

Osteoporozun esas olarak kalsiyum eksikliğine bağlı geliştiği kavramı, özellikle yaşlılarda, Albright'ın östrojen eksikliği teorisine karşıt öneri olarak ileri sürülmüştür. Azalmış kalsiyum alımı, yaşlılığa ya da hastalığa bağlı bağırsaktan azalmış kalsiyum Emilimi, ya da vitamin D eksikliğine bağlı olarak sekonder hiperparatiroidi gelişebilir. Aktif form olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol), kalsiyum ve fosforun bağırsaktan optimal Emilimi için gereklidir. Aynı zamanda paratiroid hormon sentezi üzerinde tonik inhibitör etkisi vardır. Dolayısıyla sekonder hiperparatiroidiye yol açan 2 yolak vardır.⁶³

Vitamin D eksikliği ve sekonder hiperparatiroidi hızlı kemik kaybı ve artmış kemik kırılabilirliğinin yanı sıra, düşme riskini artıran nöromusküler bozukluklara da yol açabilir.^{64, 65} Kalsiyum ve vitamin D eksikliği riski artmış olan yaşlı bireylerle yapılan klinik çalışmalar, bu 2 ilaçla destek yapılmasının sekonder hiperparatiroidiyi geri çevirdiğini, kemik rezorpsiyonunu azalttığını, kemik kitlesini artırdığını, kırık oranını azalttığını, hatta düşme sıklığını azalttığını ortaya koymuştur.⁶³ Bununla beraber, yakın zamanda yapılan bir büyük çalışma, kalsiyum ve vitamin D desteğinin kırık insidansını belirgin azaltmadığını rapor etmiştir. Bu durumun, ilgili popülasyonda vitamin D eksikliğinin daha hafif oluşuyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.⁶⁶

VDR polimorfizmleri yaygın olarak çalışılmıştır, fakat sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bunun nedeni kısmen bu reseptördeki belirli bir polimorfizmin etkisinin çevreyle etkileşimine, özellikle kalsiyuma bağlı olmasıdır.⁶⁷ VDR polimorfizmleri aynı zamanda kalsitriol tedavisine yanıtındaki farklılıkla da ilişkilidir.⁶⁸ Bunun dışında kemik dansitesinden ve döngüsünden bağımsız olarak kırık riski üzerine de etkilidir ve bu düşme sıklığındaki farklılığa bağlı olabilir.⁶⁹

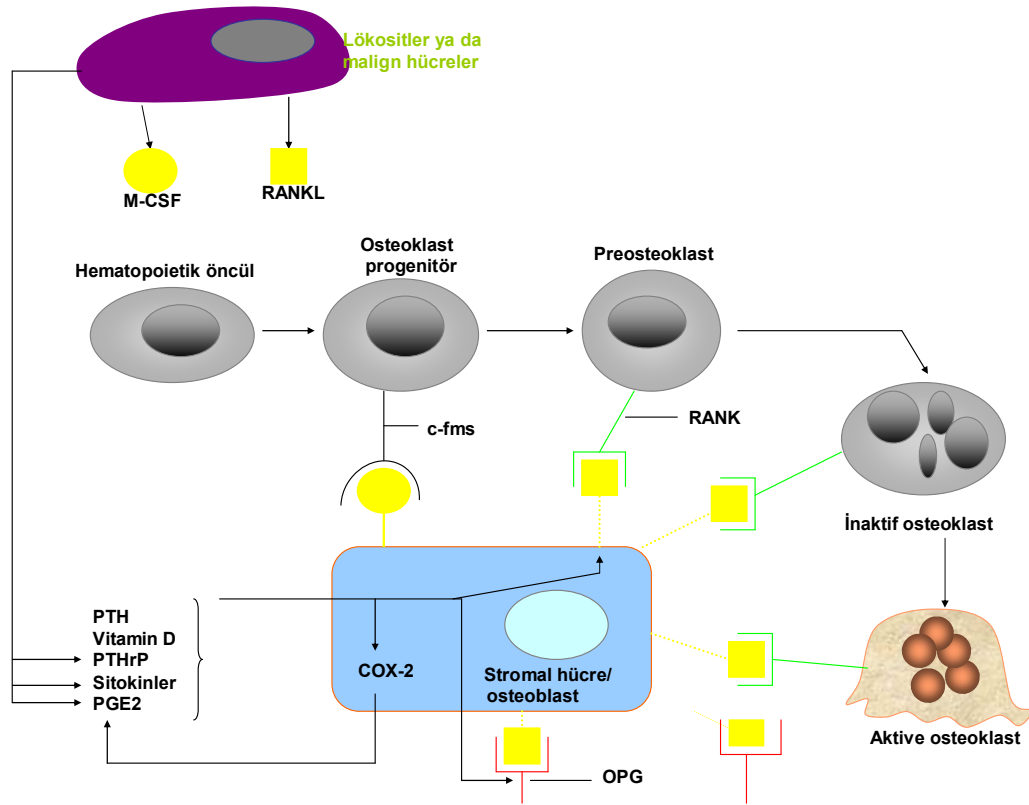
Sekonder hiperparatiroidizm, kısmi vitamin D eksikliği olduğunda da -yani 25-hidroksi vitamin D düzeyi 30 ng/mL'nin altına düştüğünde- görülebilir, bu da vitamin D düzeyi bu seviyelerde iken hatta biraz daha yüksek iken destek tedavisi verilebileceğini düşündürür.⁷⁰ Vitamin D'deki mevsimsel düşme ve kış aylarında paratiroid hormon düzeyindeki yükselme artmış kırık riski ile ilişkili ve düşme sayısındaki artıştan bağımsızdır.⁷¹ Ayrıca, artmış PTH düzeyleri, zaten kırılabilir olan yaşlılarda kemik kitlesinden ve vitamin D düzeyinden bağımsız olarak artmış mortalite ile ilişkilidir. Kesin mekanizmalar henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte, bunun artmış kardiyovasküler ölüm riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁷² PTH translasyonu ve salınımını baskılayarak kalsiyum salınımını düzenleyen 'kalsiyum duyarlandırıcı reseptör'ün polimorfizmleri ile kemik yapısında herhangi bir değişiklik ilişkilendirilememiştir.⁷³

2.2.3 RANK, RANKL ve Osteoprotegerin sistemi

'Kemik rezorbsiyonunun uyarılması osteoblastik ve osteoklastik sıra hücrelerin arasındaki etkileşimi gereksinir' kavramı yıllar önce ileri sürülmüştür ancak bunun moleküler mekanizması henüz yeni aydınlatılabilmektedir.⁷⁴ TNF ve TNF reseptör büyük ailesinden 3 üye olaya karışmaktadır (Şekil 2.3): Osteoblastlar RANKL üretirler, bu molekül hematopoietik hücreler üzerinde Nükleer Faktör- κ B reseptör aktivatörü (RANK) için bir ligandır, osteoklastların farklılaşmasını uyarır ve işlevlerinin devamını sağlar.

Osteoblastlar aynı zamanda osteoprotegerin (OPG) üretir ve salgılarlar. Osteoprotegerin, RANK/RANKL etkileşimini bloke edebilen bir tuzak reseptördür. Kemik rezorbsiyonunu uyarımlar osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu artırırken, bazıları OPG ekspresyonunu da azaltırlar.⁷⁴ Kemik hücreleri RANKL'ın membran bağlı formunu eksprese ediyor görünmektedir, böylece RANK'ın aktive olması için osteoblastların fiziksel olarak osteoklast öncülleri ile etkileşmesi gerektiği söylenebilir. Solüble RANKL T lenfositlerce üretilebilir ve RANK'ı bağlamada membran-bağlı RANKL kadar aktiftir.⁷⁵ Transgenik farelerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki, OPG'nin aşırı ekspresyonu osteopetrozise yolaçmakta, OPG'den yoksun bırakılmış fareler ise şiddetli osteoporoz fenotipi göstermekte ve artmış kırık

riski taşımaktadırlar.⁷⁶ RANKL'a karşı geliştiren bir monoklonal antikorun postmenopozal kadınlarda kemik rezorbsiyonunu uzun süre inhibe ettiği gösterilmiştir.⁷⁷ Ayrıca östrojen eksikliği olan erken postmenopozal süreçteki kadınların kemik iliği hücre yüzeylerinde RANKL düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.⁷⁸ Bununla beraber OPG eksikliğinin osteoporoz patogenezindeki rolünü kesin belirlemek zordur, çünkü OPG düzeyleri sürekli olarak değişmemektedir. OPG düzeyleri yaşla artar. Ayrıca, muhtemelen OPG üretimi, kemik rezorbsiyonu yapan diğer faktörlerdeki artışla olan kemik kaybını kısıtlamak için homeostatik bir yanıt olarak artar.^{52, 79}



Şekil 2.3: Osteoklast formasyon ve aktivitesinin düzenlenmesi.

Fizyolojik kemik yeniden yapılanmasında, kemik rezorbsiyonunun aktivasyonu için osteoblast ve osteoklast hücre silsileleri arasında etkileşim gerekir. Membran bağlı ya da salınabilir formda bulunabilen M-CSF, reseptörü olan c-fms ile etkileşir, hematopoietik öncüllerin farklılaşması ve çoğalmasını uyarır. Bunu daha sonra preosteoklastlarda RANK ekspresyonu

izler. RANKL osteoklast oluşumu için potent bir uyarıcıdır. Osteotropik faktörler, 1,25 dihidroksivitamin D3, PTH, prostaglandin E2 ve IL-1; kemik iliği stromal hücreleri ve olgunlaşmamış osteoblast yüzeylerinde bulunan RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklast formasyonunu uyarırlar. RANKL daha sonra, osteoklast öncülleri üzerinde bulunan kendi reseptörü olan RANK'a bağlanır, ve Nükleer Faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) yolağı aracılığıyla osteoklast formasyonunu uyarır, osteoklast sağkalımını sağlamaya çalışır. Öte yandan, bir tuzak reseptör olan ve çözünür formdaki osteoprotegerin, RANK'ın RANKL'a bağlanmasını engeller. Patolojik durumlarda, örneğin inflamatuvar durumlarda RANKL, çözünür halde T lenfositlerce de üretilir. Malign hücreler membran bağlı M-CSF, RANK, PTH related protein (PTHrP), sitokinler ve prostaglandinler üreterek osteoklastogenezi artırabilirler. RANKL'ın osteoprotegerine oranı osteoklastogenez düzeyini belirler. (4 ve 16 no'lu kaynaklardan değiştirilerek alınmıştır)

OPG genindeki polimorfizmler osteoporotik kırıklarla ve KMY'deki farklılıklarla ilişkili bulunmuştur.⁸⁰ OPG polimorfizmleri koroner arter hastalığı ile de ilişkili bulunmuştur.⁸¹ Bu bulgu yakın zamanda gösterilmiş olan RANK/RANKL/OPG sistemi ile damarsal kalsifikasyon arasındaki ilişki ile de uyumludur.⁸²

RANKL/RANK etkileşimi osteoklast farklılaşmasında ve osteoklast aktivitesinin sürdürülmesinde çok önemli rol oynar ve bu yüzden artmış kemik rezorbsiyonu ile etkisini gösteren herhangi bir patogenetik faktör için ortak bir son yolağı oluşturur. Fizyolojik kemik yeniden yapılanmasında stromal/osteoblastik sıra hücrelerinin RANKL için asıl kaynak olduğu varsayıldığından, diğer hücreler RANKL için patolojik durumlarda bir kaynak teşkil ediyor olabilir; örneğin, T hücrelerce RANKL üretimi inflamatuvar kemik kaybında olduğu gibi osteoporozda da rol alıyor olabilir.⁸³

Yakın zamanda osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki etkileşimi etkileyebilen bir ikinci sistem tanımlanmıştır.⁸⁴ Bu sistem membran adaptör DNAX-aktive eden protein 12 ve Fc reseptör ortak γ zincirini kapsar. Bu moleküllerin delesyonu farelerde ciddi osteoporoz ile sonuçlanır. Bu moleküller immünoreseptör tirozin-temelli aktivasyon motifi (ITAM) boyunca uyarıların iletilmesinde görev alırlar. RANKL ve ITAM sinyalleşmesi arasındaki kooperasyon osteoklastogenezis için gerekli olabilir. Osteoklastogenezis için aktive T-hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) ana transkripsiyon faktörüdür.

2.2.4 Osteoblast farklılaşması ve işlevlerini belirleyen genler

Osteoblast farklılaşması ve işlevlerinde çok önemli görevleri olan sinyal transdüksiyon yolları ve transkripsiyon faktörlerinin yakın zamanda keşfi osteoporoz patogenezi anlamada yeni ufuklara yol açmıştır. Gen delesyon çalışmaları göstermiştir ki, runt-ilişkili transkripsiyon faktörü 2'nin (*Runx2*) ya da bir aşağı akım faktörü, *osterix*'in yokluğu osteoblast farklılaşmasında çok önemlidir.^{85, 86} İlginç olarak *Runx2*'nin aşırı ekspresyonu kemik kitlesinde azalmaya yolaçar.⁸⁷ Bu transkripsiyon faktörlerinin polimorfizmlerinin osteoporozdaki rolü henüz tanımlanmamıştır.

Wnt sinyal yolağının osteoblast işlevini düzenlemedeki kritik rolünün ortaya konması özel önem taşımaktadır. Çünkü bunun kemik kütle ve gücünü belirlemede önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.⁸⁸⁻⁹¹ LDL reseptör ilişkili protein 5 (LRP5) Wnt ligandlarınca transdüksiyon sinyali için kıvrımlı reseptör ile etkileşir. Yapısal aktivasyona neden olan LRP5 mutasyonu kemik yoğunluğunda artış ile sonuçlanabilir.^{88, 89} Her ne kadar hiçbirinde kırık olmasa da, LRP5 aktive edici mutasyonlu ailelerin fenotipi oldukça değişkenlik gösterir. Bazıları normal kemik mimarisi gösterirken diğerleri kemik aşırı büyümesine bağlı anormallikler gösterir.⁹⁰ LRP5 mutasyonu şiddetli osteoporotik sendrom ve anormal göz gelişimi ile ilişkilidir.⁹¹ LRP5 polimorfizmleri kemik kitlesinde farklılıklar ve kırıklar ile ilişkilidir.^{92, 93}

Hayvan ve in vitro çalışmaları göstermektedir ki, Wnt sinyal yolağı osteoblast farklılaşması ve işlevi için çok önemlidir. Fare çalışmaları şunu düşündürmektedir: Hayvanlarda LRP5 aktive eden mutasyonlarla olan kemik kitlesindeki artış mekanik yüke artmış yanıtı bağlıdır.⁹⁴ Ayrıca, Wnt sinyali kemik gelişiminde önemlidir ve doruk kemik kitlesini etkiler.⁹⁵ Kemik büyümesinin glukokortikoidlerce inhibisyonu Wnt sinyali üzerindeki etkilerince yapılıyor olabilir.⁹⁶

Wnt sinyalinin osteoblast işlevini hangi yolla etkilediğinin kesin mekanizması aydınlatılabilmiş değildir. Fakat beta-katenin yolağının olaya karıştığı ve kemik morfogenetik protein 2 (BMP2) ile etkileştiğine dair kanıtlar vardır.⁹⁷ BMP2 ve Wnt sinyal yolağı arasındaki etkileşimi sağlayan çok sayıda inhibitörün olduğu

gösterilmiştir. Bunlardan biri, sklerostin, *SOST* gen ürünüdür ve BMP2 ve Wnt sinyal yolağının her ikisini de inhibe ettiği gösterilmiştir.^{98, 99} Bu geni inaktive eden mutasyonlar yüksek kemik kitlesine neden olur (Van Bucham hastalığı ya da sklerostozis).^{100, 101} Diğer bir potansiyel inhibitör faktör osteoblastlarca üretilen kırıyım ilişkili salınan proteindir (SFRP).¹⁰²

2.2.5 Lokal ve sistemik büyüme faktörleri

Daha önce de vurgulandığı gibi, yeniden yapılanma dengesizliği osteoporoz patogenezinin temel bileşenidir. Artmış kemik yeniden yapılanma faaliyetlerine karşın yetersiz kemik yanıtı ile karakterizedir.^{32, 40} Bu durum, kısmen osteoblastların yaşlanma sonucu çoğalma ve farklılaşma kapasitesindeki azalmaya bağlıdır. Bununla birlikte, lokal ve sistemik büyüme faktörlerinin üretiminde ve aktivitesindeki spesifik bozukluklar da kemik oluşum bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. BMP'ler ve TNF ailesinin diğer üyeleri suçlanmıştır. Hem sistemik, hem lokal düzenleyici etkileri olan IGF ve TGF- β da kemik oluşumu üzerine etkilidir. KMY ve osteoporotik kırıkların insidansı ile IGF ve TGF- β 'yi kodlayan genlerin polimorfizmleri arasında bazı ilişkiler bulunmuştur.¹⁰³⁻¹⁰⁵ İzlanda ve Danimarkalıların katıldığı bugüne kadar yapılmış en büyük çalışmada *BMP2* gen polimorfizmlerinin düşük KMY ve kırık riski ile ilişkili olduğu görülmüştür.¹⁰⁶ Lokal IGF-1 üretiminin inhibisyonu glukokortikoid-nedenli osteoporozda önemli bir bileşendir.¹⁰⁷

2.2.6 Sitokinler, Prostaglandinler, NO, Lökotrienler

IL-1 gibi lokal sitokinlerin ve PGE2 gibi lokal prostaglandinlerin kemiği etkileyebileceği 30 yıldan beri bilinmektedir.^{108, 109} Takiben, birçok sitokinin kemik oluşumu ya da rezorbsiyonunu artırdığı ya da azalttığı gösterilmiştir (Şekil 2.2).³⁰ Prostaglandinler hem uyarıcı hem inhibe edici özelliğe sahiptir. Bununla birlikte, kemik hücrelerince üretilen esas prostaglandin olan PGE2'nin baskın etkisi hem rezorbsiyonu hem de yapımı uyarmasıdır. Bu faktörlerin osteoporoz patogenezinde rol alabileceğini gösteren esas çalışmalar temel olarak ovariektomi sonrası kemik kaybı olan hayvan deneylerine dayanmaktadır.^{57, 58, 110, 111} Ancak, insanlarda da IL-1, IL-6, TNF- α 'nın polimorfizmleri ve bunların reseptörlerinin kemik kitlesini etkileyebileceği gösterilmiştir.¹¹²⁻¹¹⁴

Prostaglandinler, özellikle PGE2, kemik hücrelerinde büyük oranda indüklenebilir siklooksijenaz 2 (COX2) aracılığıyla yapılırlar. COX2, kemik rezorbsiyonunu uyaran faktörlerin çoğunca indüklenir. Böylece bu ajanlara yanıtı kolaylaştırabilir. COX inhibitörleri ile tedavi, yük etkisine yanıtı ve sıvı shear stresi etkisini küntleştirir. Bu da prostaglandinlerin mekanik kuvvet yanıtında önemli rol aldıklarına işaret eder. Östrojen, bu etkiyi de kolaylaştırabilir.^{115, 116} Epidemiyolojik çalışmalarda, NSAID kullananlarda KMY’de küçük artışlar ve kırık riskinde azalmalar rapor edilmiştir.^{117, 118}

Nitrik oksit (NO) kemik hücrelerince üretilir ve mekanik yüke karşı anabolik yanıtta bir kofaktör görevi görür.^{116, 119} Bununla birlikte, prostaglandinlerden farklı olarak, NO kemik rezorbsiyonunu inhibe edebilir, OPG sentezini artırarak bunu başarıyor olabilir.¹²⁰ Bu etki izosorbid mononitrat ve diğer NO yolak aktivatörü alan hastalarda gösterilen KMY’deki artıştan sorumlu olabilir.¹²¹

Lökotrienler, lipooksijenaz ürünüdürler, kemikte rezorbsiyonu uyarır ve oluşumu baskılar.¹²² Yakın zamanda, araşidonat 15-lipooksijenazın (*Alox15* geni tarafından kodlanır) farede kemik dansitesinde negatif düzenleyici olduğu gösterilmiştir.¹²³ Ayrıca, insanda *Alox15* gen polimorfizminin postmenopozal kadınlarda doruk KMY’deki farklarla ilişkili olduğu bulunmuştur.¹²⁴

2.2.7 Kollajen Anormallikleri

Tip I Kollajen $\alpha 1$ zincirini kodlayan genin birinci intronunun polimorfizmi ve artmış homosistein düzeyleri KMY’den bağımsız olarak kırık riski üzerinde etkilidirler. Bu heliks formasyonu ya da çapraz bağ oluşumundaki farklara bağlı olabilir.¹²⁵⁻¹²⁷ Bu da osteoporozda mineral ve matriks bileşeninin normal olduğu, yalnızca yapısal anormalliklerin kemik kırılabilirliğinden sorumlu olduğu kavramı ile ters düşer.¹⁵

2.3 Visseral yağ dokusu ve osteoporoz

Vücut ağırlığı, yağ kitlesi ve yağsız vücut ağırlığından oluşur. Bu bileşenlerden vücut yağ kitlesinin, vücut ağırlığı ya da yağsız vücut ağırlığına oranla KMY’yi belirlemede daha önemli rol oynadığı öne sürülmüştür.¹³ Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, özellikle hormonal faktörlerin (östrojen, insülin, leptin,

adiponektin) bu ilişkide rol alıyor olabileceği ileri sürülmüştür. Menopoz sonrasında östrojenlerin ana kaynağını oluşturan,¹²⁸ ve yağ dokusunda gerçekleşen androjenin östrojene aromatzasyonu,¹²⁹ postmenopozal kadınlarda yağ kitlesinin kemik üzerindeki etkilerini kısmen açıklayabilir. Östrojen, erkeklerde bile kemik metabolizmasındaki değişikliklerin esas sorumlularından biri gibi görünmektedir.¹³⁰⁻¹³² Azalmış cinsiyet hormonu bağlayan globülin (SHBG) düzeyleri, ve buna eşlik eden serbest cinsiyet hormon düzeylerindeki artış, obezite ile KMY arasındaki olası ilişkiden sorumlu olabilir.¹³³ Serum insülin düzeyleri ile KMY arasında ilişki rapor edilmiştir.^{134, 135} Obezite ile KMY arasındaki ilişkinin, insülinin osteoblastlar üzerindeki direk mitojenik etkilerine bağlı olabileceğini iddia eden çalışmalar olmakla beraber,^{136, 137} bu konuda henüz yeterli kanıt yoktur.

Kemik ve kemik iliği çok sayıda hücre içerir: osteoblastlar, osteoklastlar, hematopoietik hücreler ve adipositler. Kemik yeniden yapılanma sürecinde bunlardan ilk üçünün rol aldığı iyi bilinmektedir. Osteoklastlar dolaşımdaki ve kemik iliğindeki hematopoietik öncüllerden, osteoblastlar ise kemik iliği mezenkimal kök hücrelerden köken alırlar.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Kemik iliği adipositleri osteoblastlar ve kondrositlerle ortak bir mezenkimal öncülü paylaşsalar ve kemik iliğindeki sayıları birçok patofizyolojik süreçte değişse de,^{141, 142} kemik biyolojisindeki rolleri kesin aydınlatılabilmiş değildir. Öte yandan, giderek artan sayıdaki çalışmalar şuna işaret etmektedir: Adipoz aracılı biyokimyasal sinyaller vücut yağ kitlesi ile KMY arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Bunlardan en önemlileri leptin ve adiponektindir.^{143, 144} Leptin esas olarak adipoz dokudan salınır ve yağ kitlesi ile korelasyon gösterir.¹⁴⁵ Adipoz dokuya özgü diğer bir peptid yapıdaki sitokin olan adiponektinin düzeyi ise obezitede azalmıştır.¹⁴³ Bu ikisi dışında, interlökin-6 ve TNF α gibi proinflamatuvar araçlar ve adipsin de adipositlerden salınır. Bu araçların tümü kemik yeniden yapılanmasını etkileyici rol alabilir.¹⁴⁰

2.3.1 Adiponektin

Adiponektin de leptin gibi 1995/1996 yılında tanımlanmıştır. Fakat, üzerinde daha az çalışılmıştır. Adiponektin biyolojik özellikler ve etkiler bakımından farklılık gösterir.¹⁴³ Adiponektin 4 farklı çalışma grubu tarafından adiposite özgü bir faktör olarak tanımlanmış, adipoz dokuda bolca ve özgül bir şekilde eksprese edildiği ve

buradan salındığı belirtilmiştir. Bu 4 grubun birbirinden bağımsız çalışmaları nedeniyle, ilk başta nomenklatur farklılık göstermiştir. GBP28 (gelatine binding protein 28),¹⁴⁶ ACRP 30 (adipocyte complement related protein of 30 kilodalton),¹⁴⁷ APM I (adipose most abundant gene transkript I)¹⁴⁸ ve AdipoQ¹⁴⁹ gibi 4 farklı terim kullanılmıştır. Yapısal olarak, adiponektin kollajen süper-ailesine mensuptur. Kollajen tip VIII ve tip X, kompleman faktörü C1q ve TNF- α ile homoloji gösterir. 30-kilodaltonluk 247 aminoasitten oluşan monomer protein 3 bileşenden oluşur. 1) Aşırı değişken (hipervariable) bölge, 2) Kollajen benzeri bölge: Aşırı değişken bölgeyi izleyen sinyal dizisidir. Bu bölge proteinin ikincil ve üçüncül yapısının oluşmasında önemlidir, 3) C-ucu globular bölge: Adiponektinin etkilerine aracılık eden kısımdır.¹⁴⁴

Adiponektin yalnızca olgun adipositlerde eksprese edilir.¹⁵⁰ Adiposit farklılaşması süreci sırasında ekspresyon ve salınımı artar. Viseral adipositlere kıyasla subkutan adipositlerde adiponektin mRNA ve protein ekspresyonu daha fazladır.¹⁵¹ İnsan kanında yaklaşık 10 $\mu\text{g/mL}$ civarındaki yüksek konsantrasyonlara kadar ulaşabilir ve total serum proteinin %0.01'ini oluşturur. Erkeklerde adiponektin serum düzeyleri kadınlara göre belirgin düşüktür. Bu cinsiyet farkı puberte gelişimi sırasında serum androjenlerine bağlı olarak gelişir.¹⁴³

Adiponektin reseptörleri (AdipoR): Adiponektinin etkileri en az 2 reseptör aracılığıyla olur,¹⁵² bu reseptörler 7-transmembran reseptör ailesine mensuptur, fakat işlevsel olarak G-proteini kenetli reseptörlerden farklıdırlar. AdipoR 1 esas olarak kasta eksprese edilir, globular adiponektin için yüksek affiniteli reseptör görevi görürken, tam uzunluktaki adiponektin için düşük affinite gösterir. AdipoR 2 ise esas olarak karaciğerde sentezlenir, hem globular hem de tam uzunluktaki adiponektin için orta-derecede affinite gösterir. Böylece, adiponektinin biyolojik etkileri yalnızca kanda dolaşan düzeylerine ve farklı adiponektin izoformlarının özelliklerine bağlı değil, aynı zamanda adiponektin reseptör alt tiplerinin dokuya özgü ekspresyonuna da bağlıdır.¹⁵³

Adiponektinin Etkileri: Adiponektin yalnızca adipositlerden sentezlenmektedir, bununla beraber adiponektin düzeyleri obezitede, insülin rezistansı durumunda,

diyabette, kardiyovasküler hastalık durumunda düşer ve hastalık şiddeti arttıkça düzey daha da düşer. Adiponektindeki bu düşüş hastalıktan çok önce başlar, hatta düşük adiponektin düzeyleri diyabetin ve kardiyovasküler hastalıkların gelişeceğinin habercisi olabilir.¹⁵⁴⁻¹⁵⁸ Kilo kaybı ise adiponektin ekspresyonunda ve insülin duyarlılığında artışa neden olur.¹⁵⁹ Bu gözlemler adiponektinin metabolik sendrom gelişiminde rol alabileceğini akla getirir. Adiponektinin metabolik sendrom bileşenleri (insülin rezistansı, hiperinsülinemi, trigliseritler, LDL, ve düşük HDL) ile ilişkisi iyi gösterilmiştir. Daha ileri düzeydeki kanıtlar birçok genetik çalışmaların sonuçlarına dayanan ve hipoadiponektinemi ile sonuçlanan polimorfizmlerin insülin rezistansı, diyabet ve kalp-damar hastalıkları ile sonuçlandığıdır. Bunlar özellikle daha genç kişilerde, yaşlılardaki gibi diğer risk faktörleri henüz gelişmemişlerde görülmektedir. Bu genetik yatkınlık aynı zamanda, PPAR- γ agonistleri ile tedavi yanıtını etkilemektedir. Özetle, bu klinik, epidemiyolojik ve hayvan çalışmaları obezitede adiponektin düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Vücut yağ dokusundan bağımsız olarak, adiponektin düzeylerindeki bu düşüş, diyabet ve kalp-damar hastalıklarına yatkınlık yaratır ve bu da adiponektinin bu hastalıkların patogenezinde direk rol alabileceğini düşündürür.¹⁴⁴

Deneyisel çalışmalar bu direk etkiyi doğrulamış ve adiponektinin kalp-damar hastalıkları ve diyabet gelişimine karşı koruyucu etkisinin mekanizmalarını açıklamaya yardımcı olmuştur. Bunun gibi, adiponektinin immün hücrelerin aktivasyonu ve çoğalmasını (proliferation) ve aterosklerotik süreçte rol alan TNF α gibi inflamatuvar aracılardan salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda endotel hücrelerde vasküler adezyon moleküllerini downregüle eder, ve köpük hücrelerin oluşumunu ve düz kas migrasyonunu inhibe eder.¹⁶⁰

Damar duvarındaki bu yararlı etkilerin yanısıra, az miktarda kilo kaybı sağlar. Daha da önemlisi insülin rezistansını düzeltir.¹⁶¹ Deneyisel çalışmalarda obez ratlarda, adiponektinin karaciğerdeki glukoz üretimini glukoneogenez enzimlerini inhibe ederek azalttığı gösterilmiştir. Böylece, kan glukozunu düşürücü etki oluşturur.¹⁶²

Adipoz dokunun kendisi muhtemelen adiponektin için bir diğer hedef dokudur, 3T3 hücrelerinde adiponektinin aşırı ekspresyonu preadipositlerden adipositlere daha hızlı

hücre çoğalması ve farklılaşması ile sonuçlanır. Buna paralel olarak adipogenez ekspresyon genleri, artmış lipit içeriği, glukoz transportu için insülin duyarlılığı da artmaktadır.¹⁶³

Adiponektinin antiproliferatif etkileri diğer hücrelerde de gösterilmiştir. Bu etkiler direk olarak diğer büyüme faktörlerini bağlama aracılığıyla olur, böylece onların biyoyararlanımını kontrol eder. Bu adiponektinin yalnızca anti-aterojenik, anti-anjiojenik ve antiproliferatif etkilerinden sorumlu değildir, aynı zamanda kanserde de rol alabilir. Adiponektin düzeyleri mide ve meme kanserlerinde azalmıştır.^{164, 165} Deneysel çalışmalarda adiponektin farelerde tümör büyümesini inhibe eder, bunda kısmen tümör gelişimi için hayati olan yeni damar oluşumunu (neovaskülarizasyon) önemli oranda azaltması önemlidir.¹⁶⁶

2.3.2 Leptin

Leptin Latince *leptos* (ince anlamına gelir) kelimesinden türetilmiştir. 16 kilodalton ağırlığında, 167 aminoasit içeren polipeptid yapıda ve yapıcı sitokinlerle homoloji gösteren adipoz doku kaynaklı bir hormondur.¹⁴⁴ Esas olarak beyaz yağ dokusundan salınan leptin *ob* gen ürünüdür.^{167, 168} Adipositler adipoz doku kitlesi ile direk ilişkili olarak leptin salarlar.¹⁵¹ Salınımı beslensel durumdan da etkilenir. Ciltaltı yağ dokusundan salınım, visceral yağ dokusuna göre daha fazladır.¹⁶⁹ Bunlar dışında birçok faktörün leptin üretim ve salınımını etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, insülin, glukokortikoidler, TNF- α , östrojen leptin düzeyini artırırken; β 3 adrenerjik aktivite, androjenler, serbest yağ asitleri, büyüme hormonu, ve peroksizom proliferator aktive olan reseptör- γ (PPAR- γ) agonistlerince leptin düzeyi azaltılır.¹⁷⁰

Leptin reseptörleri 1995 ve 1996'da tanımlanmışlardır, sitokin reseptör Class I süperailisi üyesidirler, hem merkezi sinir sisteminde hem periferde eksprese edilirler.¹⁷¹

Leptinin etkileri:

- a) Enerji metabolizmasına etkileri: Leptinin enerji dengesi üzerindeki etkileri iyi betimlenmiştir.¹⁷² Bunlardan birçoğuna, özellikle enerji alımı ve tüketimi üzerindeki etkilerine hipotalamik yollar aracılık eder. Öte yandan, kas ve pankreas β -hücreleri üzerine olan periferik etkiler ise direk yollardır.¹⁷¹ İlk olarak,

obezite karşıtı hormon olarak görüldü ise de, leptinin birincil rolü enerji fazlalığından ziyade, enerji yeterliliğinin sinyalini vermesidir.¹⁷³ Leptin düzeyleri kalori alımı kısıtlandığında ve kilo kaybı olduğunda hızla düşer.

- b) Nöroendokrin işlev ve geleneksel endokrin sistem üzerindeki etkileri: Lep^{ob}/ Lep^{ob} farede leptin eksikliği durumunda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks aktive olurken, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) ve hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) aksları baskılanır. Leptin Lep^{ob}/ Lep^{ob} farede hiperkortizolemiyi azaltır, stresle uyarılmış hipotalamustan CRH salınımını da inhibe eder. Bununla beraber, insanda leptinin HPA aksı üzerindeki etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Açlık sırasında leptin uygulanması, insanda açlığın tetiklediğı HPA ve HPT akslarındaki değışiklikleri önleyebilmektedir. Ayrıca, leptinin periferik leptin reseptörleri aracılığıyla over, testis, prostat ve plasentada direk etkileri vardır.^{171, 174}
- c) Diğer endokrin etkileri: Leptinin immün işlevleri düzenleme, hematopoez ve anjiogenez üzerine olan etkileri de vardır. Malnütrisyon ve leptin eksikliği ile ilişkili olarak baskılanmış immün sistemi normale çevirir. Hematopoietik hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasını uyarır, immün hücrelerce sitokin üretimi üzerine etkileri vardır, endotel hücre büyümesini ve anjiogenezini uyarır, yara iyileşmesini hızlandırır.^{170, 175}

2.3.3 Adiponektin ve Osteoporoz

Adiponektinin kemik üzerindeki etkilerini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. İn vitro çalışmalar primer insan osteoblastlarında adiponektinin transkripsiyon, translasyon ve salınımının olduğunu göstermiştir. Ayrıca, ratların mandibulasında adiponektinin eksprese edildiğı gösterilmiştir. Aynı çalışmada adiponektinin osteoblastlarca ekspresyonunun cilt altı dokusunca olandan çok daha az olduğı gösterilmiş ve serum adiponektin düzeylerine asıl katkıyı sağlayan yapının adipositler olduğı, bu çalışma ile adiponektinin adiposite özgü olmadığı öngörülmüştür.¹⁷⁶ Adiponektin normal kemik iliğı dokusunda bulunur. İlik kaynaklı stromal hücrelerden adiposit oluşumunu COX-2 bağımlı bir mekanizma ile inhibe edebilir. Bu da pre-adiposit farklılaşmasının düzenlenmesinde yeni bir mekanizmayı düşündürebilir.¹⁷⁷ Diğer hücre kültür çalışmaları adiponektinin insan osteoblast çoğalma ve farklılaşmasını MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolağı

üzerinden uyurabileceğini, yani osteoblastların adiponektinin direk hedefi olabileceğini düşündürmektedir.¹⁷⁸

Öte yandan, adiponektinin RANKL sinyal yolağı olan TNF α -induced nükleer transkripsiyon factor- κ B aktivasyonunu düzenleyebileceğı belirtilmiştir.^{179, 180} İn vivo hayvan deneyleri ise adenovirus aracılığıyla adiponektin desteğı verilen farelerde 14 gün sonra trabeküler kemik kitlesinde, fakat kortikal kemikte değıl, artış rapor etmiştir. Bunun azalmış osteoklast sayısı ile ilişkili olabileceğı iddia edilmiştir.¹⁸¹

Adiponektinin kemik kitlesi üzerine olan etkilerini araştıran klinik araştırmalar da henüz yeterli değıldir. Çoğı postmenopozal 38 kadın ve 42 erkek, toplam 80 diyabetik hasta ile yapılan çalışmada adiponektin düzeyi ile femur, distal radius bölgesel KMY ile lumbar ve torakal bölge hacimsel KMY'leri arasında ters ve anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir.¹⁸² Bir diğeri 80 kadın olgunun dahil edildiğı çalışmada ise adiponektinin kemik kitlesi üzerine herhangi etkisinin olmadığı belirtilmiştir.¹⁴

2.3.4 Leptin ve Osteoporoz

Osteoblastların leptin saldığı,¹⁸³ ve leptin reseptörlerinin insan kemik iliğı stromal hücrelerinde bulunduğı gösterilmiştir.¹⁸⁴ Bu bulgular leptinin kemik metabolizmasındaki rolüne işaret eder. Leptinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştıran in vitro ve hayvan çalışmalarının sonuçları tartışmalı olsa da, leptinin kemik metabolizması üzerine en az 2 farklı etkisi olduğu söylenebilir: Birincisi, direk etkiyle osteoblast farklılaşma, büyüme ve mineralizasyonu üzerine olan etkisi,^{183, 185} diğeri ise indirek etkiyle hipotalamus aracılığıyla kemik gelişimini baskılayıcı etkisidir.¹⁸⁶

Leptinin osteoblast farklılaşmasını kolaylaştırdığını,^{183, 184} ve osteoklast oluşumu ile kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiğini rapor eden çalışmalar vardır.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Öte yandan, leptin yoksun, obez, hipogonadik ve yüksek kemik kitlesine sahip farelerle yapılan çalışmada leptinin intraserebroventriküler yolla infüzyonu kemik kaybına yol

açarken,¹⁸⁶ hızlı kemik kaybı modellerinde leptinin ciltaltı yolla verilmesi kemik kaybını kısmen önlemektedir.^{187, 190}

Lep^{ob}/ Lep^{ob} farede leptin eksikliği durumunda hiperkortizolemi ve hipogonadizme rağmen kemik kitlesinde gözlenen artış leptinin kemik gelişimi üzerine de etkili olabileceğini düşündürmüştür.¹⁹¹ Spesifik kimyasal nöron harabiyeti yaratılarak yapılan çalışmalar ön orta hipotalamusun (ventral medial hipotalamus-VMH) leptinin kemik üzerine olan etkilerde aracı olabileceğini düşündürmektedir. VMH'de yerleşik leptin duyarlı nöronların sempatik sinir sistemi üzerine etkileri bilinmektedir. Gerçekten de, sempatik sinir sistemi hasarlanmış fareler leptinin antiosteojenik etkilerine dirençlidirler. Öte yandan, leptinin osteoblastlarda transjenik aşırı ekspresyonu kemik kitlesi üzerine etkili değildir. Bu bulgular, leptinin kemik kitlesini azaltıcı etkisinin sempatik sinir sistemi üzerinden indirek yolla olabileceğini düşündürmektedir.^{186, 191} Tümü olmamakla birlikte bazı epidemiyolojik çalışmalar, beta adrenerjik blokerlerin kırık riskini azalttığını ve KMY'yi artırdığını göstermiştir.^{192, 193} Artmış beta adrenerjik aktivite kemik kitlesini azaltır, fakat diğer nöral yollar da etkilenmiş olabilir.^{194, 195} Yakın zamanda kannabinoid tip 1 reseptörlerin inaktivasyonu ya da antagonist verilmesi ile farelerin ovariektomiye bağlı kemik kaybından korunduğunun gösterilmesi ile diğer nöral yolların da sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.¹⁹⁶

Leptinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştıran insan çalışmalarının sonuçları da kesin yargıya varmak için yeterli değildir. Bazı çalışmalarda serum leptin düzeyleri ile KMY arasında aynı yönde ilişki rapor edilmişken,¹⁹⁷⁻²⁰¹ bazı araştırmacılar hiçbir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir.²⁰²⁻²⁰⁵ Öte yandan, diğer bazı çalışmalarda leptin ile KMY arasında zıt yönde ilişki rapor edilmiştir.^{14, 206, 207}

2.4 Osteoporoz Tanısı İçin Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

KMY ölçümlerinden önce, osteoporoz tanısı yalnızca uygun klinik zeminde patolojik kırıklar olduğunda, büyük oranda postmenopozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde konurdu. Günümüzde KMY ölçümü kırıklar oluşmadan önce osteoporoz ve osteopeni tanısı için ya da kırık gelişmişse tanıyı doğrulamak için

kullanılmaktadır.²⁰⁸ Amaç kırık geliştirme riski yüksek bireyleri tanımlayarak tedavi etmek ve böylece kırık geliştirme risklerini azaltmaktır.

Düşük KMY kırık için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Postmenopozal kadınlarda T skorunda her bir 1.0 değerlik düşüş, etkilenen bölgeye göre kırık riskini 1.5-3 kat artırmaktadır.²⁰⁹⁻²¹² Yaş, birinci dereceden akrabalarda kırık öyküsü, düşük vücut ağırlığı, gecikmiş puberte ve aktif sigara içicisi olmak da artmış kırık riskine işaret etmektedir. 50 yaştan sonraki her 10 yılda risk 2-3 kat, 57 kg vücut ağırlığının altında olmak 1.2-2 kat kırık riskini artırmaktadır.²¹³⁻²¹⁶ Bütün bu durumlar düşük KMY değerleri ile de ilişkilidir.

Kırık için belki de en önemli risk faktörü, -kemik mineral yoğunluğundan da bağımsız olarak riski artıran- önceki kırık öyküsüdür.^{209, 217} Radyografi ile teşhis edilen ve vertebra boyunda kısalma dışında sessiz seyreden vertebral kırıklar da artmış kırık riskini öngörür.²¹⁸

Düşmeler, özellikle ileri yaşlarda kalça kırıkları için önemli risk faktörleridir. Bu nedenle, düşmeyi artıracak her türlü faktör de dolaylı olarak kırığa katkıda bulunur. Örneğin, görme bozukluğu, nöromusküler hastalıklar, denge üzerine etkili ilaçlar. Bu faktörlerin de değerlendirilmesi ihmal edilmemelidir.²¹⁹

Kemik kaybını hızlandıran birçok ilaç ve hastalık da ileride gelişecek kırık riskinin öngörülmesi için önemlidir. Glukokortikoid tedavisi kemik kaybını hızlandırdığı çok iyi bilinen bir faktördür. 6 ay veya daha uzun süreli, günde 5 mg veya daha yüksek dozda prednisolon veya eşdeğeri glukokortikoid tedavisinin düşük KMY ile ilişkisi tanımlanmıştır.²²⁰ Tiroid hormon fazlalığı da KMY düşüklüğüne neden olan bir diğer durumdur. Lüteinizan hormon-salan hormon (LHRH) agonistleri, aromataz inhibitörlerinin de kemik kitlesini azalttığı rapor edilmektedir. Bunun nedeni olarak hipogonadizm yapmaları öne sürülmektedir.^{221, 222} Aynı şekilde, anoreksiya nervosa da hipogonadizm nedeni olabilir.^{223, 224} Menopoz sonrası östrojen eksikliği kemik kaybında hızlanmaya yolaçmaktadır. Kas-iskelet, gastrointestinal sistemleri ya da akciğeri tutan kronik inflamatuvar süreçler, kronik böbrek hastalığı ya da organ nakli de azalmış KMY ve artmış kırık riski ile birlikte dir.^{225, 226}

Az miktarda alkol tüketimi (günde 1 kadeh) KMY'yi artırırken, daha fazlası kemik kitlesinde azalmaya ve artmış kırık riskine neden olmaktadır. Bunun muhtemel nedeni, artmış düşmelerdir.²²⁷

Nörolojik hastalıklar hareketsizlik nedeni olarak ya da antiepileptik ilaçlar vitamin D dengesini bozarak kemik kaybına neden olabilir.^{228, 229} Düşük 25-hidroksivitamin D düzeyleri (20 ng/mL'nin altı) kırık riskini artırır. Artmış riskin düşük KMY ile ilişkisinin yanısıra, düşük vitamin D düzeyinin direk nöromuskuler etki mekanizmaları düşme sıklığını artırmasının da katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.^{64, 230}

Osteogenesis imperfecta ya da homosistinüri gibi doğuştan hastalıklar ya da kemiği tutan malign hastalıklar (örneğin, multiple miyelom), hiperplastik anemi gibi nadir görülen durumlar da azalmış kemik kitlesi nedenlerindendir.^{226, 231}

KMY'nin ölçümle tayini dışında diğer bir anahtar belirleyici de kemik yeniden yapılanma hızıdır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artması –ki bu kollajen yıkım ürünleri düzeyleri ile ölçülebilir-, ya da artmış kemik yapımı –kemiğe özgü alkalen fosfataz, osteokalsin, ya da prokollajen peptid düzeyleri ile ölçülebilir- artmış kemik kaybı ve kırılabilirlik kırıkları riski ile ilişkilidir.¹⁵ Kemiğin mikromimarisini değerlendirebilen teknikler geliştirilmektedir ve böylece tanı daha ileriye götürülebilir.²³² Gelecekte, kırık riskini tayin edebilen genetik profillerin tanımlanması olasıdır.

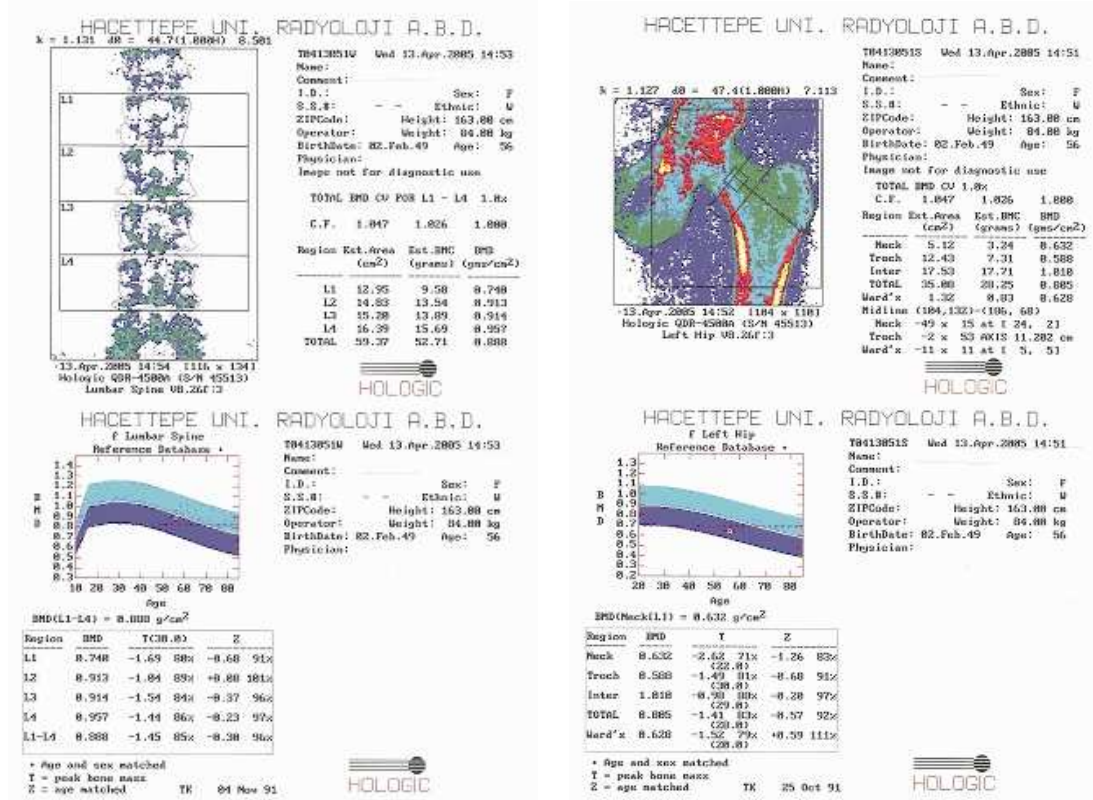
Günümüzde DEXA (Dual-energy x-ray absorptiometry) yöntemi ile lumbar vertebra ve proksimal femurun mineral yoğunluğu ölçümü postmenopozal dönemdeki kadınlarda kırık riskini değerlendirmede kullanılabilecek güvenli bir yöntemdir.^{210, 233}

Kemiğin mikromimarisindeki bozukluk direk olarak ölçülemediğinden, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın 1991 yılındaki konsensus panelinde, DEXA ile ölçülen KMY T skorunun -2.5 ya da daha düşük olması osteoporoz olarak tanımlanmıştır. KMY T skorunun -2.5 ile -1.0 arasında olduğu duruma da 'osteopeni' ya da 'düşük kemik kitlesi' tanımı yapılmıştır.²¹ Osteopenik hasta sayısının osteoporotik hasta

sayısından çok daha fazla olması nedeniyle, osteoporozla ilgili kırıkların yarısı bu osteopenik grupta olmaktadır. Fakat, relatif risk osteoporotik grupta daha yüksektir.

Güncel uygulama lumbar vertebra (L1-L4) ve femur (boyun, Ward üçgeni, ve total) bölgelerin DEXA ile ölçümünü kapsar (şekil-2.4).²³⁴ Sonuçlar, hem T hem Z skorları da dahil edilerek görsel olarak sunulmaktadır.

Z skoru: (ölçülen KMY-yaşa uygun ortalama KMY)/populasyon standart deviasyonu
T skoru: (ölçülen KMY-genç yetişkin ortalama KMY)/genç yetişkin populasyonun standart deviasyonu



Şekil 2.4: Bir olgumuzun lumbar vertebra (Şekil 2.4a) ve femur bölgelerinin (Şekil 2.4b) DEXA ile ölçümü.

Lumbar vertebra ve femur KMY'lerine dayanarak bu hastada osteoporoz tanısı konabilir. Lumbar 1'den 4'e kadar olan vertebraların yoğunluğu, osteopenik sınırlardadır. Bazı olgularda

vertebralardaki osteofitler yalancı yüksek kemik mineral yoğunluğu ölçümüne neden olabilir. Bu nedenle, tanı için en düşük değerlerin alınması önerilmektedir.²³⁴ Bu hastada femur total T skoru, femur boynuna göre daha yüksek bulunmuştur. Femur total, küçük trokanter ve onun yakınındaki kortikal kemiği de içerir. Bu nedenle, daha yüksek skor vermiş olabilir. KMY ölçümü ile 10 mrem'lik radyasyon maruziyeti sözkonusu iken, akciğer filmi için bu değer 30-60 mrem'dir.

Femur boyun ve femur total ölçümleri, kırık riskini tahmin etmede en kullanışlı olanlardır. Ward üçgeni ölçümü oldukça değişkenlik gösterir ve klinikte kullanışlı değildir. Vertebral ölçümler daha genç ve erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda özellikle önemlidir, çünkü menopoz sonrasında kemik kaybı vertebralarda kalçadan daha erken ve hızlı olmaktadır. Bununla beraber, yaşlı kadınlarda özellikle, vertebral ölçümleri etkileyebilecek ve sorun teşkil edebilen bir durum, yaşla gelişen sklerotik değişikliklerdir. Bunlar özellikle osteoartrit ile birlikte ve yalancı yüksek kemik mineral yoğunluğu ölçümüne neden olurlar. DEXA ölçümü çıktısının dikkatlice incelenmesi, bu sorunun çözümüne katkıda bulunabilir.

Önkol (radius) KMY ölçümü rutin olarak önerilmemektedir, fakat primer hiperparatiroidili hastalarda en fazla kemik kaybı bu bölgede olduğundan, bu özel hasta grubunda bu ölçüm önerilmektedir.²³⁵ Gençlerde Z skorları T skorlarından daha fazla bilgi verir, çünkü skrolama kemik yoğunluğunun aynı yaş, boy ve ağırlıktaki kişilerle karşılaştırmasına izin verir. Daha genel olarak, -2.0 ya da daha düşük Z skoru, kemik kaybının ikincil nedenlerinin dışlanması için daha sıkı değerlendirme yapılması gereğine işaret eder.^{226, 235} Fakat, bu nedenler yalnızca gençlerde değil, tüm olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

3.BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Çalışma evreni:

Çalışma evrenini İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Romatoloji ve Genel Dahiliye Üniteleri'ne osteoporoz araştırılmak üzere başvuran, en az son 6 aydır artık menstruasyon görmeyen, yaşları 45-65 arasında, ve menopoz durumları yüksek FSH düzeyi ile doğrulanmış (>40 U/l) kadınlar oluşturdu. Önce de belirtildiği gibi, gerek KMY gerekse de serum leptin ve adiponektin düzeylerini etkilediği bilinen birçok faktörün olması nedeniyle, bu iki hormon ile KMY arasındaki ilişkinin doğru bir şekilde test edilebilmesi amacıyla çalışma bu tür faktörlerin etkilerini dışlayacak şekilde planlandı. Bu amaçla Tablo-3.1'de sıralı durumları bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların mevcut bilinen hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara ve alkol alışkanlıkları, varsa geçmiş hastalıkları, varsa geçirilmiş cerrahiler, varsa geçmişte kullanılan ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Aşık diyabetin dışlanması amacıyla, çalışmaya dahil edilen tüm olgulara oral glukoz tolerans testi uygulandı. Tüm olgularda 24 saatlik idrarda kalsiyum ve kreatinin klerensi tayini yapıldı. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü radius, femur ve lumbar bölgelerde tayin edildi. Diğer çalışılan değişkenler aşağıda 'ölçümler' kısmında sıralanmıştır.

Tablo 3.1: Çalışma dışı bırakılma nedenleri

1.Aşkar Tip 2 Diabetes Mellitus varlığı
2.Statin ya da fibrat türevi hipolipidemik ajan tedavisi almış olmak, ya da alıyor olmak
3.Bisfosfonat/SERM/kalsitonin tedavisi alıyor olmak ya da almış olmak
4.Glukokortikoid tedavisi alıyor olmak ya da almış olmak
5.Romatoid artrit varlığı
6.Hipertiroidi ya da hipotiroidi varlığı ya da öyküsü
7.Hiperparatiroidi varlığı ya da öyküsü
8.Hipoparatiroidi varlığı ya da öyküsü
9.Malabsorbsiyon öyküsü
10.Osteomalazi varlığı ya da öyküsü
11.Kalp yetmezliği
12.Karaciğer yetmezliği
13.Kronik heparin tedavisi alıyor ya da almış olmak
14.İmmobilizasyon öyküsü
15.Malign hastalık
16.Kronik böbrek hastalığı
17.Antikonvülzan ilaç kullanımı ya da öyküsü
18.Patolojik kırık öyküsü
19.Son 6 ayda HRT almış olmak
20.Düzenli ya da sık NSAID alım öyküsü
21.Nitrik oksit salarak etki ettiği bilinen ilaç (Nitratlar, Nebivolol v.s.) kullanım öyküsü
22.Kronik alkolizm

3.2 Araştırmanın Etik Yönü

Prospektif, kesitsel ve gözlemsel bir çalışma planlandı. Olgulara tedavi bağlamında değil, fakat tetkik kapsamında müdahale yapıldı. Müdahale çalışması olması nedeniyle, tüm olgulardan yazılı onam formu alındı. Üniversite etik kurulunun onayı alındı (Etik Kurul Görüşme Tarihi: 15.12.2005, Karar no:LUT 05/109-19).

3.3 Ölçümler

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm olgularda şu ölçümler yapıldı:

Vücut Ağırlığı (kg): Olgular üzerinde yalnızca iç çamaşırı var ve ayakkabısız iken (yaklaşık 0.1 kg), çalışma boyunca aynı tartı aleti kullanılarak tartıldı.

Boy (cm): Olguların dik dururken ve sırtları duvara dayalı iken kafa-ayak tabanı mesafesi (yaklaşık 0.5 cm hata payı), çalışma boyunca aynı mezur kullanılarak ölçüldü.

Vücut-Kitle indeksi (kg/m²): BMI=Boy/(vücut ağırlığı)² formülü ile hesaplandı.

Bel çevresi: Tüm olgularda, çalışma boyunca aynı mezur kullanılarak ve yaklaşık 0.5 cm hata payı ile ölçüldü. Bu değişken, visseral adipositenin bir göstergesi olarak kabul edildi.

OGTT: 10-12 saatlik açlığı takiben sabah alınan (0.dakika) kan örneğinden hemen sonra olgunun 75 gram oral glukoz alması sağlandı, ve bunu takiben 120 dakika sonra diğer kan örneği alındı. Her iki serum örneğinde de glukoz düzeyleri YSI 2700 STAT Analyzer (Yellow Springs Instruments) kullanılarak ölçüm yapıldı.

İnsülin düzeyi: Açlık plazma glukozu ile eşzamanlı olarak kan örneği alındı. Radyoimmünoassay yöntemle (Linco Laboratories) ölçüm yapıldı.

HOMA-IR skoru: Açlık plazma glukozu (mg/dL) x insülin (µu/mL)/405 formülü ile hesaplandı.

Adiponektin: 10-12 saatlik açlığı takiben sabah alınan kan örneğinin serumları ayrıştırılarak

-80 °C'de saklandı. Ölçüm için Linco Research marka (Missouri, USA) I-125 işaretli murin adiponektin RIA (Radioimmunoassay) yöntemli hazır kitler kullanıldı.

Leptin: 10-12 saatlik açlığı takiben sabah alınan kan örneğinin serumları ayrıştırılarak -80 °C'de saklandı. Diagnostic System Laboratories (DSL) marka

(Texas, USA), Leptin Coated-Tube IRMA (immunoradioimmunoassay) kitleri kullanılarak düzeyi ölçüldü.

Lipid profili: LDL, HDL, trigliserit düzeyleri Auto Analyzer (model 747-200, Roche-Hitachi) kullanılarak ölçüldü.

KMY ölçümü: Hologic 2000 dual X-ray absorptiometry kullanılarak vertebra ve proksimal femur, distal radius bölgelerinde ölçüm yapıldı.

3.4 Tanımlar

Osteoporoz: Belirtilen bölge için KMY ile hesaplanan T skorunun -2.5 değerinden küçük olması

Osteopeni: Belirtilen bölge için KMY ile hesaplanan T skorunun -1 ile -2.5 değeri arasında olması

Overweight (kilolu): Olgunun vücut kitle indeksinin 25.0-29.9 kg/m² arasında olması

Obez (şişman): Olgunun vücut kitle indeksinin ≥ 30.0 kg/m² olması

IFG (Bozulmuş açlık glukozu): Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL arasında olduğu ve aşikar diyabet tanısının sağlanmadığı durum

IGT (Bozuk glukoz toleransı): OGTT’de 120. dakika plazma glukozunun 140-199 mg/dL arasında olduğu ve aşikar diyabet tanısının sağlanmadığı durum

3.5 İstatistiksel analiz

Değişkenler: Sürekli değişkenler sıklık, ortalama ya da ortanca şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (mean $\pm$ SD), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası fark

25 ve 75 (IQR 25 ve 75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk *Kolmogorov-Smirnov* testi ile değerlendirilmiştir.

Karşılaştırma testleri: Ortalama ve standart sapma ile verilen değerler için (karşılaştırılan grup sayısına göre) *t-test* ya da *tek yönlü ANOVA*, ortanca ile verilen değerler için *Mann-Whitney U test* ya da *Kruskal-Wallis testleri* seçilmiştir. Sıralı değişkenler ise ki-kare testi, örneklem büyüklüğüne göre de gerektiğinde *Fischer kesin testleri* kullanılmıştır. Çift gözlü tablolarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

İlişki (korrelasyon) analizi: Sürekli ölçümle belirtilen tüm değişkenler arasında doğrusal ilişki arandı. İlişki katsayısı ‘r’ ile, önemlilik değeri ise ‘p’ ile belirtildi. Kategorik değişkenler (örneğin, sigara alışkanlığı) ile sürekli değişkenlerin (örneğin, herhangi bir bölgedeki DEXA yöntemiyle tayin edilmiş olan KMY ham değeri) ilişkisi *student t-testi* ile değerlendirildi.

Çok değişkenli regresyon analizi: Bağımlı değişkeni hangi bağımsız değişkenlerin etkilediğinin tayini için tek değişkenli analizde p -değeri < 0.15 olanlarla, bağımlı değişkeni etkilemesi akla yatkın olanlar ‘*geriye doğru eleme (backward selection)*’ modeline dahil edilmişlerdir. Sonuçta denklemde kalması gereken değişkenler ve katsayıları hesaplanarak sonuçları verilmiştir. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni yüzde ne kadar tanımlayabildiklerini gösteren tanımlayıcılık katsayısı R^2 ile ifade edilmiştir. Bağımlı değişkende olan değişimin ne kadarının hangi bağımsız değişken tarafından ortaya çıkarıldığı β katsayısı ile verilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Olgulara ait özellikler

Çalışmaya onay veren, en az 6 aydır menopozda olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini tamamen karşılayan 84 kadın çalışmaya dahil edildi (Tablo 4.1). Olguların ortalama yaşları 53.9, menopoza girme yaşları 47.1 ve menopozda olma süreleri ortanca 4.5 yıl (minimum 0.5, maksimum 20 yıl) idi. Olguların %47.6'sı şişman idi. Sigara içme alışkanlığı olanlar olguların %17.9'unu oluşturdu. Olgulardan 44 (%52.4)'ünün bel çevresi 88 cm üst sınırını aşıyordu.

Tablo 4.1: Olgulara ait özellikler (n=84)

Değişken	Değer
Yaş (yıl)	53.9±5.0
Menopoz yaşı (yıl)	47.1±4.4
Menopozda olma süresi (yıl)	4.5 (IQR: 2 ve 10, min ve max 0.5 ve 20)
Boy (cm)	155.6±6.4
Vücut ağırlığı (kg)	72.6±13.9
Bel çevresi (cm)	93.1±13.3
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29.8±5.6
Normal kilolu olanlar (%)	15 (17.9)
Overweight (kilolu) olanlar (%)	29 (34.5)
Obez (şişman) olanlar (%)	40 (47.6)
Sigara alışkanlığı (%)	15 (17.9)

4.2. Olguların Bazal Endokrin ve Metabolik Karakteristikleri

Olguların laboratuvar değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Bozulmuş açlık glukozu sınırında olan olguların sayısı 18 (%21.4) idi. HOMA-IR skoru >2.7 olan olgu sayısı 22 (%26.2) idi. Serum adiponektin düzeyi 13.81 µg/mL, leptin 20.28 ng/mL, ürik asit 4.53 mg/dL idi. PTH düzeyleri normal sınırlarda idi.

Tablo 4.2: Olguların Laboratuvar Değerleri

Değişken	Değer
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	92.89±10.15
İnsülin düzeyi (µu/mL)	9.37±6.99
HOMA-IR skoru	2.18±1.65
Serum Adiponektin düzeyi (µg/mL)	13.81±4.87
Serum Leptin düzeyi (ng/mL)	20.28±8.08
Serum ürik asit düzeyi (mg/dL)	4.53±1.05
İntakt PTH düzeyi (pg/mL)	57.11±21.29
Kalsiyum (mg/dL)	9.74±0.35
Fosfor (mg/dL)	4.07±0.55
24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı (mg/dL)	151.76±81.05
ALP (U/l)	86.63±26.74
Kreatinin (mg/dL)	0.81±0.14
Kreatinin klerensi (mL/dk)	83.9±25.4
LDL (mg/dL)	127.82±31.33
HDL (mg/dL)	58.84±24.16
Trigliserit (mg/dL)	123.62±54.31
Serum albümini (mg/dL)	4.18±0.34

4.3. Olguların KMY Ölçümleri

Olguların DEXA yöntemiyle ölçülmüş olan KMY değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir.

Olguların 25 (% 29.8) inde femur boyun osteoporozu, 4 (% 4.8) ünde femur total osteoporozu, 13 (% 15.5) ünde lumbar osteoporozu vardı. Osteopenikler aynı sırayla 44 (%52.4), 43 (%51.2) ve 43 (%51.2) idi.

Radius KMY ölçümleri 64 olguda yapılabildi. Radius 1/3 distal bölgede osteoporozu olan olgular 15 (%23.4), osteopenik olgular 27 (%42.2), normal olanlar 22 (%34.4) idi. Bu değerler radius total bölgesi için aynı sırayla 9 (%14.3), 27 (%42.2) ve 28 (%43.8) idi.

Tablo 4.3: Olguların KMY Ölçümleri

Bölge	KMY değeri (kg/m ²)	T skoru değeri
Femur boyun	0.702±0.098	-1.911±0.940
Femur total	0.847±0.113	-1.072±0.898
Lumbar L1-L4	0.889±0.117	-1.409±1.085
Radius distal 1/3	0.613±0.068	-1.373±1.204
Radius total	0.519±0.058	-1.113±1.157

4.4. KMY ölçümleri ile Tanımlayıcı Değişkenler Arasındaki İlişki

Olguların yaşları ile radius total ve radius 1/3 distal bölge KMY ham değerleri arasında ve menopozda olma süreleri ile yine radius total ve radius 1/3 distal bölge KMY ham değerleri arasında zıt yönde ilişki saptandı (Tablo 4.4). Öte yandan, vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile femur boyun, femur total ve lumbar bölge KMY ham değerleri arasında aynı yönde ilişki dikkat çekti. Vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile bu bölgeler arasında görülen ilişki önkol bölgelerinde mevcut değildi.

Tablo 4.4: KMY ölçümleri ile olgu demografik özellikleri arasındaki ilişkiler

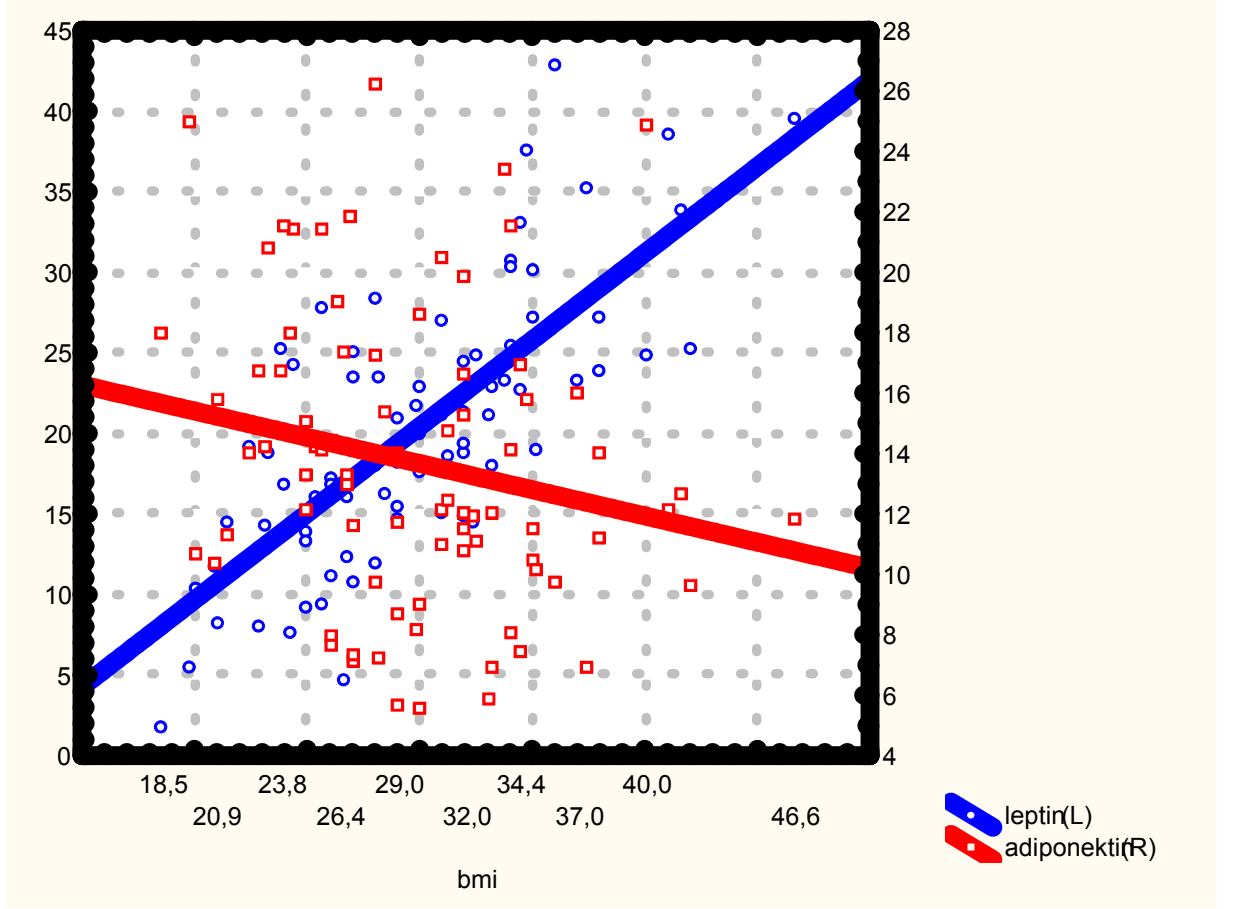
Değişken	Yaş		Menopoz süresi		BMI		Bel çevresi	
	<i>Korrelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>	<i>Korrelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>	<i>Korrelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>	<i>Korrelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i>
Femur boyun KMY (kg/m²)	-0.095	0.402	-0.090	0.425	0.455	<0.001	0.467	<0.001
Femur total KMY (kg/m²)	-0.091	0.421	-0.088	0.438	0.433	<0.001	0.481	<0.001
Lumbar 1-4 KMY (kg/m²)	-0.057	0.618	-0.150	0.186	0.354	0.002	0.373	0.001
Radius distal 1/3 KMY (kg/m²)	-0.340	0.018	-0.446	0.001	-0.026	0.862	-0.142	0.340
Radius total KMY (kg/m²)	-0.482	0.001	-0.534	<0.001	0.076	0.609	-0.105	0.484

4.5.KMY ölçümleri ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiler

Test edilen metabolik parametrelerden;

Leptin ile femur boyun, femur total ve lumbar bölge KMY ham değerleri arasında aynı yönde, ürik asit ile femur boyun ve lumbar bölge KMY ham değerleri arasında yine aynı yönde ilişki gözlemlendi. Leptin ve ürik asit düzeyleri ile radius KMY arasında ilişki gözlenmedi. Öte yandan, adiponektin ile femur boyun, femur total ve lumbar bölge KMY ham değerleri ile ters, radius distal bölge KMY ham değerleri ile aynı yönde ilişki saptandı (Tablo 4.5). Açlık plazma glukozu ile femur boyun ve femur total bölge KMY ham değerleri arasında ilişki gözlenmesine karşın, açlık plazma insülin düzeyi ya da HOMA-IR skoru ile hiçbir bölgenin KMY ham değeri arasında ilişki yoktu.

Leptin ve adiponektin ile değerleri arasındaki ilişki Şekil 4.1'deki grafikte gösterilmiştir. BMI ile leptin arasında aynı yönde, adiponektin ile zıt yönde bir ilişki saptanmıştır.



Şekil 4.1: Vücut kitle indeksi (BMI), adiponektin ve leptin arasındaki ilişki. BMI arttıkça leptin doğrusal olarak artmakta, buna karşın adiponektin doğrusal olarak azalmaktadır.

Tablo 4.5: KMY ölçümleri ile laboratuvar arasındaki ilişkiler

Değişken	Femur boyun KMY skoru (kg/m ²)		Femur total KMY skoru (kg/m ²)		Lumbar 1-4 KMY skoru (kg/m ²)		Radius distal 1/3 KMY skoru (kg/m ²)		Radius total KMY skoru (kg/m ²)	
	Korrelasyon katsayısı (r)	p- değeri	Korrelasyon katsayısı (r)	p- değeri	Korrelasyon katsayısı(r)	p- değeri	Korrelasyon katsayısı(r)	p- değeri	Korrelasyon katsayısı(r)	p- değeri
APG	0.294	0.008	0.270	0.015	0.217	0.055	-0.239	0.102	-0.160	0.277
İnsülin	0.035	0.758	0.045	0.690	0.139	0.223	-0.181	0.218	-0.183	0.212
HOMA-IR skoru	0.088	0.438	0.090	0.426	0.177	0.118	-0.199	0.175	-0.184	0.212
Adiponektin	-0.267	0.017	-0.233	0.038	-0.250	0.027	0.326	0.026	0.233	0.115
Leptin	0.275	0.014	0.317	0.004	0.289	0.010	-0.188	0.201	-0.085	0.565
Ürik asit	0.274	0.014	0.182	0.105	0.262	0.020	-0.126	0.395	0.023	0.877
İntakt PTH	-0.078	0.494	-0.072	0.528	-0.033	0.775	-0.207	0.157	-0.314	0.030
LDL	0.183	0.105	0.054	0.631	0.001	0.993	-0.003	0.986	-0.059	0.692
HDL	-0.253	0.024	-0.143	0.204	-0.212	0.061	0.027	0.857	-0.070	0.634
Trigliserit	0.143	0.205	0.041	0.718	0.202	0.075	-0.086	0.562	-0.110	0.456

4.6. Olguların adiponektin, leptin düzeyleri ve HOMA-IR skorları ile KMY dışı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler

Adiponektin: HDL düzeyi ile aynı yönde; ürik asit, trigliserit, ve bel çevresi ile zıt yönde ilişki gösterdi.

Leptin: Ürik asit, açlık plazma glukozu, HOMA-IR skoru, PTH düzeyi, vücut kitle indeksi ve bel çevresi değişkenlerinin tümüyle aynı yönde ilişki gösterdi.

HOMA-IR skoru: Leptin ve ürik asit düzeyleri, vücut kitle indeksi değişkenleriyle aynı yönde ilişki gösterdi (Tablo 4.6).

Öte yandan, adiponektin ile BMI ve leptin arasındaki zıt yönde ilişki $p<0.1$ düzeyinde anlamlı idi. Aynı şekilde, leptin ile insülin arasında aynı yöndeki ve HOMA-IR skoru ile bel çevresi arasındaki aynı yönlü ilişki de hafif önemlilik sınırında ($p<0.1$) idi.

Tablo 4.6: Olguların adiponektin, leptin düzeyleri ve HOMA-IR skorları ile KMY dışı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler

Değişken	Adiponektin		Leptin		HOMA-IR	
	Korrelasyon katsayısı(R)	p-değeri	Korrelasyon katsayısı(R)	p-değeri	Korrelasyon katsayısı(R)	p-değeri
Yaş	0.001	0.995	0.174	0.113	0.045	0.682
BMI	-0.192	0.087	0.730	<0.001	0.253	0.022
Bel çevresi	-0.262	0.022	0.591	<0.001	0.200	0.081
APG	-0.172	0.119	0.279	0.010	0.360	0.001
İnsülin	-0.120	0.281	0.203	0.064	0.978	<0.001
HOMA-IR skoru	-0.152	0.171	0.232	0.034		
LDL	-0.055	0.621	0.084	0.446	0.093	0.401
HDL	0.280	0.010	-0.076	0.491	-0.020	0.859
Trigliserit	-0.253	0.021	-0.006	0.956	0.095	0.388
İntakt PTH	-0.017	0.876	0.226	0.038	0.051	0.643
Adiponektin			-0.198	0.073	-0.152	0.171
Leptin	-0.198	0.073			0.232	0.034
Ürik asit	-0.346	0.001	0.409	<0.001	0.310	0.004

4.7. KMY ölçümleri ile ilişki gösteren değişkenlerin çok değişkenli analizi

Regresyon analizi için seçilen modele PTH, adiponektin, leptin, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, HOMA-IR skoru, menopoş süresi değişkenleri dahil edildi. Geriye doğru elemeli yöntemle yapılan çoklu regresyon analizinde bölgelere göre elde edilen sonuçlar tablo 4.7’de verilmiştir.

Femur boyun KMY ham değerini belirleyen 3 değişken vücut ağırlığı, PTH düzeyi ve adiponektin olarak bulunurken; femur total bölgesinde bel çevresi ve PTH düzeyleri bağımsız faktörler olarak bulundu. Lumbar bölge KMY ham değerini belirleyen en önemli değişkenler ise vücut ağırlığı, adiponektin düzeyi, menopoş süresi ve PTH olarak bulundu. Vücut ağırlığı ve bel çevresi pozitif bir belirleyici iken, adiponektin, PTH ve menopoş süresi negatif belirleyiciler idi.

Radius 1/3 distal bölgede menopoş süresi ve adiponektin; radius total bölgede ise menopoş süresi, vücut ağırlığı, bel çevresi, ve PTH düzeyi belirleyici faktörler idi. Femur ve lumbar bölgelerde olduğu gibi, radius bölgelerinde de vücut ağırlığı pozitif, PTH ve menopoş süreleri negatif belirleyici olarak rol almaktadırlar. Ancak, femur total bölgede ‘bel çevresi’ pozitif belirleyici iken, radius total bölgesinde negatif belirleyici; aynı şekilde ‘adiponektin’ femur boyun ve lumbar bölgelerde negatif bir belirleyici iken, radius 1/3 distal bölgede pozitif bir belirleyici idi.

Seçilen bu modele ürik asit, sigara kullanımı değişkenleri de dahil edildiğinde tüm bölgeler için bağımsız belirleyici değişkenler ve katsayılar değişmedi. Vücut ağırlığı ve bel çevresi modelden çıkarılıp yerine vücut kitle indeksi modele dahil edildiğinde tanımlayıcılık katsayılarının (R^2) azaldığı gözlemlendi.

Tablo 4.7: Bölge KMY değerlerini etkileyen değişkenlerin çok değişkenli analizi

Değişken	Femur boyun KMY			Femur total KMY			Lumbar 1-4 KMY			Radius distal 1/3 KMY			Radius total 1/3 KMY		
	β- sayısı	t sayısı	p- değeri	β- sayısı	t sayısı	p- değeri	β- sayısı	t sayısı	p- değeri	β- sayısı	t sayısı	p- değeri	β- sayısı	t sayısı	p- değeri
PTH	-0.234	-2.246	0.028	-0.271	-2.524	0.014	-0.187	-1.751	0.085				-0.211	-1.718	0.093
Adiponektin	-0.211	-2.083	0.041				-0.205	-1.937	0.057	0.244	1.814	0.077			
Vücut ağırlığı	0.511	4.832	<0.001				0.468	4.290	<0.001				0.493	2.934	0.005
Bel çevresi				0.581	5.417	<0.001							-0.343	-2.001	0.052
Menopoz süresi							-0.199	-1.899	0.062	-0.395	-2.931	0.005	-0.521	-4.421	<0.001
<i>Tanımlayıcılık Katsayısı (R^2)</i>	0.326			0.302			0.316			0.258			0.447		
<i>F katsayısı, p-değeri</i>	10.945 <0.001			14.901 <0.001			7.622 <0.001			7.492 0.002			8.274 <0.001		

5. TARTIŞMA

Yağ dokusu ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin olası mekanizmalardan birini araştırmayı hedefleyen kesitsel, gözlemsel klinik çalışmada; yaşları 45-64 arasında değişen, diyabeti olmayan, daha önce osteoporoz açısından araştırılmamış ve kemik metabolizmasını etkileyecek hiçbir ikincil hastalığı ya da ilaç kullanım öyküsü ya da kırık öyküsü olmayan erken dönem postmenopozal kadın olgularda, yağ dokusu kaynaklı faktörlerden olan adiponektinin femur boyun, lumbar vertebra ve radius distal kemik mineral yoğunlukları ile bağımsız bir ilişki gösterdiği ve bu ilişkinin femur ve lumbar bölgelerde zıt yönde, radius bölgesinde ise aynı yönde olduğu bulunmuştur. Diğer bir adipokin olan leptin ile femur ve lumbar vertebra KMY'leri arasında bir korelasyon olsa da çok değişkenli analiz sonuçları bu ilişkilerin bağımsız olduğunu ortaya koymamıştır. HOMA-IR skoru olarak tanımlanan insülin rezistansı ile KMY arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır.

Daha önceki çalışmaların da ortaya koyduğu gibi vücut ağırlığı arttıkça KMY artmakta, menopoz sonrası süre uzadıkça ve normal sınırlar içinde olsa bile serum PTH düzeyi arttıkça tüm ölçüm yapılan bölgelerde (femur, lumbar ve radius) KMY değerleri bağımsız olarak azalmaktadır. Tüm bölgelerde azalan KMY, bu faktörlerin sistemik etkilerine işaret etmektedir. Öte yandan, adiponektin ve bel çevresi değişkenleri bazı bölgelerde KMY ham değerini azaltırken, bazı bölgelerde artırmaktadır. Bu bulgular da adiponektinin lokal kemik homeostazındaki belirleyici etkisine işaret edebilir.

5.1 Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

Çalışma evreni, aşikar diyabeti ve ikincil osteoporoz nedeni olabilecek hastalığı olmayan, PTH düzeyleri normal sınırlarda olan olgulardan oluşmuştur. Vücut kitle indeksine göre gruplandığında olguların %17.9'u normal kilolu, %34.5'u kilolu (overweight) ve geri kalan %47.6'sı şişman olarak dağılmıştır. Çalışma evreni,

Türkiye’de beklendiği şekliyle menopoz yaşı 47-52 yaş arasındaki kadınlardan oluşmuştur. Çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde ikincil osteoporoz nedeni altta yatan hastalık mevcut değildi. Hormon replasman tedavisi almış olmak adiponektin ile KMY arasındaki ilişkiyi değiştirebilir.²³⁶ Bu nedenle, hormon replasman tedavisi almış ya da almakta olan, vit D düzeyleri düşük kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun dışında statin ya da antikonvülzan ilaç kullanımı öyküsü, tiroid ya da paratiroid hastalık öyküsü, kronik böbrek ya da karaciğer ya da kalp yetmezliği gibi KMY’yi etkilediği iyi bilinen faktörlerin çalışma dışı bırakılması çalışmanın tutarlılığı açısından gereklidir. Seçilen hasta popülasyonun Ca, P düzeyleri, idrar Ca atılımı, PTH değerlerinin normal sınırlarda olması, kalsiyum metabolizması üzerinde etkili faktörlerin standardize edilebilmiş olduğunu ortaya koymaktadır.

Perimenopozal dönemde vücutta bazı değişiklikler olmaktadır. Bunlar üreme işlevi, stres hormonları, kemik mineral içeriğinde değişiklikler, yağ dokusunda artış, vücut yağ dağılımında değişiklikler olarak özetlenebilir. Menopoz sırasında, östrojen düzeyleri azalmaya başladıkça, stres hormon düzeyleri de düşmekte,²³⁷ ve bunun yanında strese katekolamin yanıtı da azalmaktadır.²³⁸ Çalışmalar, perimenopozal dönemdeki kadınlarda dolaşımdaki insülin düzeyinin artmış ve bu nedenle yağ dokusu birikimine yatkın olduğuna işaret etmektedir. Bu dönemde kadınların çoğunda kilo alımı olmakta, ve yağ dokusu özellikle karın bölgesinde birikmektedir. Bazı yazarlarca bu kilo alımı normal olarak kabul edilmekte, ve 45 yaştan sonraki bu kilo alımı doğal olarak değerlendirilmektedir.^{239, 240}

5.2 Çalışma popülasyonunun bazal endokrin ve metabolik karakteristikleri

Çalışmada adiponektin ile metabolik sendrom değişkenleri olan bel çevresi, HDL, trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Açlık adiponektin ile insülin düzeyi, hesaplanan HOMA-IR skoru ve LDL düzeyi değişkenleri arasında ilişki bulunmamıştır.

BMI ile leptin ve HOMA-IR skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken, vücut kitle indeksi ile adiponektin arasındaki ilişki $p=0.1$ önemlilik düzeyinde bulunmuştur. Leptin ile arasında ($r=0.730$) ve leptin ile bel çevresi arasında ($r=0.591$) oldukça güçlü ilişkiler gözlenmiştir. Leptin ayrıca açlık plazma glukozu ($r=0.279$), HOMA-IR skoru ($r=0.232$), ürik asit düzeyi ($r=0.409$) ve PTH düzeyleri ($r=0.226$) ile de istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar göstermiştir. Leptin düzeyleri belirtilen tüm bu değişkenlerle aynı yönde ilişkiliydi. Leptin, olguların açlık lipid profilleri (HDL, LDL ve trigliseritlerin hiçbiri) ile ilişki göstermemiştir. HOMA-IR skoru, beklendiği gibi BMI, leptin ve ürik asit ile korelasyon göstermiştir.

Ne leptin ne de adiponektin düzeyleri yaştan etkilenmiyordu. Önceki çalışmalar bu 2 hormonun yaşla ilişkisini tam olarak ortaya koymamıştır. Bu hormon düzeyleri ile yaş arasında gerçekte ilişki olsa bile, çalışmamızın olgu popülasyonu nispeten homojen sayılabilecek postmenopozal gruptaki kadınlardan oluştuğundan çalışmamızda böyle bir fark zaten beklenmemektedir.

Sigara içimi ile adiponektin, leptin, HOMA-IR skorları arasında ilişki bulunmamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, sigara içimi ile adiponektin düzeyleri arasında zıt yönde ilişki olduğu rapor edilmiştir.²⁴¹ Çalışmamızda böyle bir ilişki olmaması, sigara içiminin süresi, sıklığı, biriken dozları gibi bu ilişkide muhtemel önemli değişkenlerin araştırmamız amacı dışında olması ile kısmen açıklanabilir.

İnsülin direnci ile ilişkili durumlarda, serum adiponektin düzeyleri sıklıkla düşük düzeylerde bulunmuştur.¹⁵³ Serum adiponektin düzeyleri kardiyovasküler hastalığı olanlarda^{156, 157}, hipertansiflerde¹⁵⁸, ya da metabolik sendromu olan kişilerde azalmaktadır.²⁴² Bununla beraber, hipoadiponektinemi ile insülin rezistansı arasında görünen bu paralelliğin bir neden mi yoksa bir etki mi olduğu bilinmemektedir.¹⁵³

Öte yandan, adiponektin doku trigliserit içeriğini azaltır ve insülin sinyallemesini artırıcı yönde düzenler.¹⁵⁴ Artmış doku trigliserit içeriğinin, insülinle uyarılmış fosfatidilinozitol (PI) 3 kinaz aktivasyonuna ve takiben glukoz taşıyıcı 4

translokasyonuna ve glukoz uptake'ine neden olarak insülin rezistansına yolaçtığı bilinmektedir.²⁴³ Böylece, kasta adiponektinle azalmış doku trigliserit içeriği insülin sinyal iletimini düzeltiyor olabilir. Adiponektin, ayrıca *in vivo* PPAR α ekspresyonunu artırmaktadır.¹⁵⁴ Bu verilerle adiponektinin yağ asitlerinin tüketimini hızlandırdığı ve enerji üretimini artırdığı, bunun da muhtemelen PPAR α aktivasyonu ile olduğu, bu aktivasyonun karaciğer ve iskelet kasındaki trigliserit düzeylerinde düşmeye yol açarak insülin duyarlılığını artırdığı öne sürülmüştür.¹⁵³ Çalışmamızda serum adiponektin düzeyi ile trigliserit düzeyi arasındaki ilişki bu verilerle uyumlu bir bulgudur. Literatür benzer sonuçları rapor eden çalışmalarla doludur.²⁴⁴⁻²⁴⁸

Metabolik sendromun belirleyici özelliği, insülin rezistansı varlığıdır. NCEP AT-III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)'nin tanımladığı metabolik sendrom kriterleri arasında 1) Abdominal obezite (bel çevresinin kadınlarda 88, erkeklerde 102 cm'den daha geniş olması) 2) HDL kolesterol düşüklüğü (kadınlarda 50, erkeklerde 40 mg/dL'den düşük olması) 3) Trigliserit düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması 4) Açlık plazma glukozunun ≥ 110 mg/dL olması 5) Kan basıncının ≥ 130 (sistolik) ya da ≥ 85 mmHg (diastolik) olması vardır. Bu 5 kriterden 3'ünün varlığında hastanın metabolik sendromu olduğu söylenebilir. Bu sendromun temel özelliği artmış viseral yağlanmadır. Artmış yağ asitleri salınımı karaciğer tarafından insülin klerensini bozar ve periferik metabolizmayı değiştirir. Yağ hücresince azalmış adiponektin üretimi de insülin rezistansı gelişmesinde bir diğer potansiyel faktördür.¹⁰ Çalışmamızda adiponektin ile bel çevresi, HDL ve trigliserit düzeyleri arasında saptadığımız ilişki beklenen bir ilişkidir. Perimenopozal kadınlarda adiponektin ile KMY ilişkisini araştıran bir başka çalışmanın tanımlayıcı özellikleri de benzer sonuçlar rapor etmiştir.²⁴⁹ Adiponektin ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki anlamlı ilişkiye karşın, adiponektin ile istatistiksel anlama ulaşmayan BMI arasındaki ilişki çalışmaya dahil edilen olgu popülasyonu ile ilgili olabilir, şöyle ki; bu olguların tümü erken postmenopozal dönemde idi ve daha önce de belirtildiği gibi perimenopozal dönemdeki kadınlarda dolaşımdaki insülin düzeyleri artmakta ve bununla ilişkili olarak yağ dokusu artmaktadır. Bu dönemde kadınların çoğunda kilo alımı olmakta, ve yağ dokusu özellikle karın bölgesinde birikmektedir. Ancak, artmış BMI'ye rağmen bu durum her zaman insülin rezistansı ile sonuçlanmamaktadır.

Leptin kısmen plazma proteinlerine bağılı olarak dolaşır, ve santral sinir sistemine median eminensteki kapiller bağlantılar boyunca difüzyonla ya da koroid pleksustaki doyurulabilir reseptörlerlerce taşınarak ulaşır. Hipotalamusta, leptin reseptörlere bağlanır ve proopiomelanokortin gibi anoreksijenik peptidleri uyarır, ya da nöropeptid Y gibi oreksijenik peptidleri inhibe eder.²⁵⁰ Leptin, iskelet kasında, karaciğerde ve pankreatik beta hücrelerde hücre içi lipid düzeylerini azaltır, böylece insülin duyarlılığını düzeltir. Kasta, insülin duyarlılığı malonil CoA inhibisyonu aracılığıyla başırlır. Malonil CoA inhibisyonu, yağ asitlerinin mitokondriyaya taşınarak beta oksidasyona uğramasını artırır. Bu değışiklikler kısmen adrenerjik reseptörlerin santral sempatik aktivasyonu aracılığıylaıdır.²⁵¹

Vücut kitle indeksi arttıkça adiponektin düzeyinin azaldığı ve adiponektin düzeyinin insülin rezistansıyla da ters orantılı olduğı bildirilmiştir.^{155, 156, 252} Bunun aksine, şişman bireylerde leptinin adipoz dokuda ekspresyonu ve plazma leptin düzeylerinin arttığı, bu nedenle obesitede ve obesite ilişkili hastalıklarda duyarlı bir belirteç olarak kullanılabileceğı belirtilmektedir.^{168, 253, 254} Adiponektinin ve leptinin enerji metabolizması üzerine etkileri farklıdır, adiponektin periferel etkili iken, leptin santral düzenleyici olarak rol oynamaktadır.²⁴⁴ Bu durum şöyle açıklanabilir: Leptin, özellikle endokrin etkili bir hormondur, adiponektin ise parakrin etkileri önplanda olan bir adipokindir.

5.3 KMY ile ilişkilerin analizi:

Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki muhtemelen komplekstir ve birçok faktörden etkilenmektedir. Obezite ilişkili mekanik yük, vücut ağırlığı ile KMY arasındaki aynı yönlü ilişkiye katkıda bulunuyor olabilir. Bunun kısmen nedeni, vücut yağ dokusu ya da kas aracılı mekanik etkiler nedeniyle kemiğe artmış oranda binen yüküdür.¹¹ Bununla beraber, bu koruyucu etki aynı zamanda yük taşımayan kemik bölgelerinde de gözlenmiştir.¹² Bu gözlem, iskelete binen yükten öte faktörlerin de olaya karışıyor olabileceğini akla getirmektedir.¹⁴ Artmış serum insülin düzeyleri kemik kemik yapımını uyarıyor

olabilir.¹³⁴ Artmış obezite ile ilişkili olarak periferde androjenlerin aromatzasyonu ile oluşan östrojenler, sonuçta KMY'yi artırıyor olabilir.²⁵⁵

Son 1 yıl içinde insülin rezistansını azaltarak tip 2 diyabeti tedavi ettiği bilinen ilaçlardan tiazolidinedionların bu endikasyonda faydalı olduğu halde, hiç beklenmedik şekilde artmış kemik kırıkları ile ilişkili bulunması^{256, 257} insülin rezistansı mekanizması ile ilişkili olabilecek bir yolağın ya da molekülün kemik yapısı üzerinde de etkili olabileceğini akla getirmektedir. Bu konuda çalışmalar yapmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız potansiyel ilişkili faktörlerden adiponektin, leptin ve HOMA-IR olarak tanımlanan insülin rezistansının olası rolünü de araştırmıştır.

5.3.1 Adiponektin ile ilişkiler:

Adiponektin, femur boyun, femur total, ve lumbar bölge KMY'leri ile anlamlı zıt yönde ilişki gösterirken, radius total KMY değeri ile aynı yönde ve anlamlı ilişki göstermiştir.

Çok yakın tarihli ve şu ana kadar yapılmış en geniş ölçekli, diyabeti olmayan 1735 kadının dahil edildiği toplum tabanlı bir çalışmada adiponektinin özellikle postmenopozal grupta kemik mineral yoğunluğu üzerine direk etkileri olabileceğini düşündürmüştür.²⁵⁸ Bir diğer çalışmada, 31 premenopozal ve 17 erken postmenopozal kadın çalışmaya alınmış. Olgular günlük enerji tüketimlerine göre eşleştirildiklerinde, kadınların menoz öncesi ve sonrası benzer adiponektin ve leptin düzeylerine sahip oldukları görülmüş. Serum adiponektin düzeyi ile total KMY ve lumbar KMY değerleri arasında ters ve anlamlı ilişki rapor edilmiş. Yazarlar, bu çalışma sonuçlarına dayanarak serum adiponektin düzeylerinin yağ dokusu ile KMY arasındaki bağlantıyı kurabilecek bir molekül olduğunu öne sürmüşlerdir.²⁴⁹ Öte yandan, 80 erkek olgunun katıldığı bir diğer çalışma ne adiponektin, ne de leptinin böyle bir ilişkiden sorumlu olmadığını ortaya koymuştur.²⁵⁹ Diyabeti olmayan 105 adolesan yaştaki kadının dahil edildiği çalışmada da adiponektin ve leptin ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır.²⁶⁰

Yunanistan'dan Kontogianni ve ark.larının 2004'te yayınladıkları çalışmaya 25 premenopozal ve 55 postmenopozal sağlıklı kadını almışlar, ve adiponektinin lumbar KMY ile ilişki göstermediğini rapor etmişlerdi. Ancak bu çalışmaya dahil edilen olgular homojen bir grup teşkil etmiyordu, ve postmenopozal olguların yağsız vücut ağırlıkları premenopozal olgularla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşüktü.¹⁴ Amerika Birleşik Devletleri'nden Lenchik ve ark.larının 38 postmenopozal kadın ve 42 erkek olguda yaptıkları araştırmada adiponektin düzeyleri ile total vücut, lumbar, total femur ve distal radius bölge KMY'lerinin tümüyle zıt yönde ilişki gösterdiği bulunmuştur, ve ilginç olarak korelasyon katsayıları tüm bölgelerde kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti.¹⁸²

Bütün bu çalışmalar ve bulgularımız sonucunda adiponektinin kemik mineral yoğunluğu üzerinde bağımsız etkili olduğu ancak, bu etkinin postmenopozal kadınlarda belirgin olduğu söylenebilir.

5.3.2 Leptin ile ilişkiler:

Leptin ile femur boyun, femur total ve lumbar bölge KMY değerleri tek yönlü analizde aynı yönlü ilişki mevcuttu.

Ruhl ve ark.ları, 1988-1994 yılları arasında DEXA yöntemi ile KMY tayini yapılmış 5815 erişkin olgunun açlık serum leptin düzeylerini ölçmüşlerdi. NHANES III diye kısalttıkları 'Üçüncü Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Taraması' adı verilen çalışmada, tek yönlü analizde leptin düzeyleri arttıkça proksimal femur KMY'sinin erkeklerde ($p=0.003$), premenopozal kadınlarda ($p<0.001$) ve postmenopozal kadınlarda ($p<0.001$) arttığını rapor etmişlerdir. Ancak, vücut kitle indeksi ve diğer KMY ilişkili faktörlere göre çok değişkenli regresyon analizi ile düzeltme yapıldığında, bu ilişki sebat etmedi (premenopozal kadınlarda $p=0.66$, ve postmenopozal kadınlarda $p=0.69$). Yazarlar, bu çalışma sonucunda serum leptin düzeyinin kadınlarda KMY'yi etkilemediği sonucunu çıkarmışlardı.²⁰⁵ Çalışmamız bu büyük ölçekli çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir. Ülkemizde yapılmış yakın tarihli bir çalışmada, Yilmazi ve ark.ları, BMI ve yaşa göre

eşleştirdikleri 36 osteoporozu olan, 30 normal KMY değerine sahip ve 24 osteopenik olmak üzere toplam 90 postmenopozal kadında leptin ile KMY değerlerinin ilişki göstermediklerini rapor etmişlerdir. İlginç olarak, çalışmaya katılan kadın popülasyonunun ortalaması bizim çalışma popülasyonumuzda olduğu gibi kilolu idi.²⁶¹

Yukarıda bahsedilen gerek Richards ve ark.larının,²⁵⁸ gerekse Lenchik ve ark.larının,¹⁸² gerekse de Kontogianni ve ark.larının¹⁴ yaptığı çalışmalardan hiçbirinde de leptin ile KMY arasında ilişki bulunmamıştır.

Fransa'dan Blain ve ark.ları 2002'de yayınladıkları çalışmalarına yaşları 50-90 arasında değişen, ortalama BMI 24 kg/m² olan 107 postmenopozal kadını dahil etmişler, ve leptin ile hem total vücut, hem femur boyun, hem de lumbar KMY arasında anlamlı aynı yönlü ilişki saptamışlardır. Ancak, bu çalışmalarında adiponektin düzeyi çalışmamışlardır.²⁰¹ Aslında bu çalışmadan önce 2001 yılında Pasco ve ark.ları obez olmayan, yaşları 20-91 arasında değişen kadınlarda leptin düzeylerinin lumbar ve femur KMY değerleri ile ilişki gösterdiğini rapor etmişlerdi.¹⁹⁹ Bu çalışmada da adiponektin çalışılmamıştır.

Önceki çalışmalar ışığında çalışmamızın sonuçları, postmenopozal ve normalin üzerinde vücut kitle indeksine sahip kadın gruplarında leptinin KMY üzerinde belirleyici etkisi olmadığını düşündürmektedir. Kadınlarda tek değişkenli analizde leptin ile KMY arasındaki ilişkinin çok yönlü analizde kaybolması, KMY ile yağ dokusu arasındaki ilişkiden sorumlu adipokinin adiponektin olduğunu düşündürmektedir.

5.3.3 İnsülin Rezistansı (HOMA-IR skoru) ile ilişkiler:

Literatürde HOMA-IR skoru ile KMY arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olmamakla beraber, insülin düzeyinin KMY üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar rapor etmişlerdir.^{14, 262, 263} Ancak, klinik gözlemler dolaylı yoldan insülin rezistansının da kemik kitlesi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Daha önce sözü edilen Kahn ve ark.ları ile Richards ve ark.larının ortaya koyduğu

tiazolidinedion tedavisi ile azalan KMY raporları bu teorinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Daha sonra Grey ve ark.ları, sağlıklı postmenopozal 50 kadına 8 mg/gün dozda rosiglitazon vererek kemik yapım belirteçlerini, kemik yıkım belirteçlerini ve KMY'yi 4 ve 14. haftanın sonunda ölçmüşlerdi. 4. hafta sonunda rosiglitazon alan grupta osteoblast belirteci olan prokollajen tip I N-terminal propeptidde anlamlı azalma, ve çalışma süresince bu değişikliğin sebat ettiğini gözlemişlerdi. Buna karşın rezorbsiyon belirteci olan tip I kollajenin serum β -C—terminal telopeptid düzeyinde herhangi değişiklik gözlenmemişti. Rosiglitazon alan grupta femur total KMY ile lumbur KMY'de belirgin azalma gözlenmişti. Yazarlar, rosiglitazonun kemik yapımını azalttığı yorumunu yapmışlardır.²⁶⁴ Ancak, bunu hangi yolak üzerinden ya da hangi molekül aracılığıyla yaptıkları netlik kazanmamıştır.

Tip 2 diyabet başta olmak üzere diğer bazı insülin rezistansı sendromları (örneğin, polikistik over sendromu, non-alkolik steatohepatitis) tedavisinde yıllardır başarı ile kullanılan metforminin şu ana dek kemik üzerine etkilerini bildiren raporlar sunulmamıştır. Ancak, metforminin tiazolidinedion grubu insülin duyarlandırıcı ajanlardan farklı bir yolakla etki ettiği ve adiponektin düzeyleri üzerine etkileri bulunmadığı bilinmektedir.²⁶⁵

HOMA-IR skoru, insülin ve açlık plazma glukoz düzeyleri çarpımlarından elde olunur (Bkz, Bölüm 3.3). Çalışmamızda HOMA-IR skoru olarak tanımlanmış insülin rezistansı ile KMY arasında ilişki bulunmamıştır. Bunun yerine, adiponektin lumbur ve femur bölgelerinde KMY ile ilişki göstermiştir. Tiazolidinedionlarla diyabet tedavisi, insülin rezistansını azaltırken adiponektin düzeyini artırmaktadır.²⁶⁶ Bütün bu bulgular ışığında, tiazolidinedionların kemik üzerindeki olumsuz etkilerine adiponektinin aracı olduğu iddia edilebilir. Ancak, bu konuyu direk olarak araştıran çalışmaların yapılması gereklidir.

5.4 Bölgesel KMY'nin çoklu değişkenli analizi:

Çoklu değişkenli analiz modeline daha önceki çalışmaların ışığında, kemik metabolizması üzerine etkili olduğu bilinen faktörlerin tümü dahil edilmeye

çalışılmıştır. Farklı 4-5 model denenmiş ve en tutarlı, tanımlayıcılık katsayısı daha yüksek model verilmiştir. Bu modelde PTH, adiponektin, leptin, boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, HOMA-IR skoru, menopoza süresi değişkenleri dahil edildi. Toplam olgu sayısı dikkate alınarak, bağımsız değişken sayısı arttıkça, modelin stabilitesi azalacağından modeldeki değişken sayısı kısıtlı tutulmaya çalışılmıştır. Örneğin, vit D ve TSH düzeyleri zaten tüm hastalarda normal sınırlarda olup standardize edilmiş olduğundan dahil edilmedi. Buna rağmen, verilmiş olan modele bu 2 değişkenin sonradan eklenmesi hiçbir bölgede, hiçbir sonucu değiştirmemişti. Öte yandan PTH da normal sınırlarda idi, ancak bazı bölgelerin KMY değerleri üzerinde bağımsız etkili olarak bulundu. Bu sonuçlar, vit D ve tiroid hormonların kemik bölgeleri üzerinde farklı olmayan etkilerine, buna karşın PTH'nın kortikal-trabeküler kemik üzerindeki etki düzeylerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Seçilen model ile ilgili söylenebilecek bir diğer nokta da sigara ile ilgilidir. Verilmiş olan modele 'sigara alışkanlığı' 'bağımsız değişkeni' eklendiğinde hiçbir bölgede, hiçbir sonucu etkilemediğidir. Ancak, burada verilmemiş ve adiponektinin dahil edilmediği modellerde 'sigara alışkanlığı' bazı bölgelerde KMY ile ilişkili gibi görünmektedir. Sigara alışkanlığının kemik üzerine etkileri olabileceğini belirten çalışmalarda adiponektin çalışılmamıştı. Verilerimiz ışığında, sigara ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkide adiponektinin olası bir aracı olabileceği iddia edilebilir. Ancak, araştırmamız bunu direk olarak araştırmamıştır.

Adiponektin, vücut kitlesi ile KMY arasındaki ilişkide rol alıyor olabilir. Bu ilişki, özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülmüş, fakat premenopozal dönemdeki kadınlarda daha az belirgin olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle, cinsiyet hormonlarının bu ilişkideki önemli olabilecek rolüne dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda östradiol ölçümü mümkün olmamıştı. Öte yandan, adı geçen çalışmadan farklı olarak, çalışma popülasyonu homojen ve postmenopozal kadın olgulardan oluşmakta idi. Ayrıca, menopoza süresi çoklu değişkenli analize dahil edilmişti. Aslında, sözü geçen çalışmada da adiponektinin KMY üzerindeki olumsuz etkileri östrojen düzeyleri dahil tüm adiposit ilişkili ölçümlerden bağımsız bulunmuş, ve adiponektinin gerçekten kemiğe özgü etkilerinin olabileceği önerilmiştir.²⁵⁸

Vücut ağırlığı, hem femur boyun hem de lumbar vertebra KMY'leri üzerinde bağımsız belirleyici bir faktör olarak göze çarpmaktadır. Vücut ağırlığı ile orantılı olarak kemiklere binen mekanik yükün arttığı yıllar önce tanımlanmış ve iyi bilinen bir olgudur.¹⁻³

Menopozdan sonra en hızlı kemik kaybı vertebralarda olmaktadır.³⁰ Çalışmamızda menopoz süresi ile lumbar vertebra ve radius KMY'leri arasında bağımsız ilişki göze çarpmıştır. Bu sonuçlar östrojenin, birçok mekanizma ile hem trabeküler kemik yüzeyinde hem de kortikal kemiğin haversian kanallarında gerçekleşen kemik yeniden yapılanma süreci üzerine farklı basamaklarda etki edebileceği hipotezini¹⁵ destekleyebilir. Östrojenin kemik dokusu üzerindeki etkileri şöyle sıralanabilir: a) T-lenfositlerce sitokin üretimi b) stromal hücreler ya da osteoblastlarca RANKL ya da osteoprotegerin sentezini değiştirici etki c) farklılaşmış osteoklastların direk inhibisyonu d) osteoblastlar ya da osteositlerin aracılık ettiği kemik formasyonu üzerine olan etkiler. Bu hücreler mekanik yüke karşı yanıtın başlatılmasında kolaylaştırıcı rolü üstlenirler.

Bel çevresi ile femur ve lumbar vertebra KMY'leri arasında aynı yönde ilişki gözlenirken, bel çevresi ile radius total bölge KMY'leri arasında zıt yönlü ilişki gözlenmiştir. Benzer şekilde, adiponektin düzeyi ile radius total bölge ile aynı yönde iken, adiponektin düzeyi ile femur ve lumbar vertebra KMY'leri arasındaki ilişki zıt yönde idi. Bu ilginç gözlemin nedeni bilinmemektedir. Bu konuyu araştıran daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması planlanabilir.

5.5 Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamız, erken postmenopozal dönemdeki diyabeti olmayan kadınlarda, adiponektinin lumbar vertebra ve femur KMY'leri zıt yönde ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Postmenopozal dönemde östrojen çekilmesinin kemik metabolizması üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir. Serum ve doku östradiol düzeylerini teknik nedenlerle tayin edememiş olmamız, çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

Adiponektinin belirtilen kemik bölgeleri KMY'leri ile ilişkisi, diyabeti olmayan hastalarda ortaya konmuştur. Premenopozal kadınlarda, ya da postmenopozal

diyabetik kadınlarda, ya da erkeklerde adiponektinin kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisini ortaya koymak için daha geniş ölçekli, bu alt grupları da içeren çalışmalar planlanabilir. Ancak, güçlü dizayn ve diğer önemli potansiyel faktörlerin etkilerinin dışlanmış olması, çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

Adiponektin ile femur ve lumbar vertebra KMY'leri arasındaki korelasyon analizinde r değeri düşük olarak bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni, seçilen popülasyonun nispeten homojen olması olabilir. Aynı durum PTH için de sözkonusudur. PTH'nın kemik metabolizması ile ilişkisi çok iyi tanımlanmış olmasına rağmen, bizim çalışma popülasyonunda bivariate analizde anlamlı ilişki olmaması, çalışmanın homojen bir popülasyondan oluşması, çalışma dizayn edilirken çalışma parametreleri dışındaki değişkenlerin etkisinin en aza indirilmeye çalışılması gayretinin bir sonucu olarak yorumlanabilir. Nitekim, bivariate analizde istatistiksel anlamlı korelasyon göstermeyen PTH, multivariate analizde KMY'yi bağımsız etkileyen bir faktör olarak analiz sonuçları arasında yerini aldı.

Çalışılan her 2 adipokin (adiponektin ve leptin) hem endokrin, hem parakrin etkilere sahip faktörlerdir. Serum düzeylerinin doku düzeylerini yansıtmadığına dair yaygın kanı vardır. Kemik iliği adipositlerinin visceral grupta mı, yoksa subkutan grupta mı olduğu da bilinmemektedir. Dolayısıyla, çalışmamızda ölçtüğümüz serum adiponektin ve leptin düzeylerinin direk kemik iliği adipositlerinden kaynaklı olduklarını söylemek zordur.

Dejeneratif osteoartrit ön-arka grafiyle ve KMY şekilleri ile değerlendirilmiştir. Lumbar vertebra KMY ölçümleri değerlendirilirken, osteofitlerin KMY değerini yükseltebileceği bilinmektedir. İdeal olmasa da konvansiyonel grafiyle birlikte osteofit varlığının dışlanmasına dikkat edildi ve DEXA yöntemi ile ölçülen KMY güncel uygulamada uygun yöntem olarak kullanılsa da ideal yöntem değildir. Kantitatif bilgisayarlı tomografi ya da kemik biyopsisi gibi ileri tetkiklerle kemik mikromimarisini gösterebilecek değerlendirmeler, osteoporoz gelişiminde etkili olabilecek faktörleri araştırmada kullanılabilecek daha duyarlı yöntemler olabilir. Ancak, günlük uygulamada bu tetkiklerin pahalı olması, tomografi ile daha yüksek

dozlarda X ışınlarına maruziyet gereği, kemik biyopsisinin etik olmayacağı ve invazif bir işlem olacağı gözönüne alındığında bu ileri tetkiklerin tercih edilemeyebileceği düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Vücut kitle indeksi ile leptin düzeyleri ve HOMA-IR skoru olarak tayin edilen insülin rezistansı arasında aynı yönde bir ilişki söz konusudur. Öte yandan, vücut kitle indeksi ile adiponektin düzeyleri arasında zıt yönde bir ilişki bulunmuştur.
2. Leptin düzeyleri ile femur boyun, femur total ve lumbar KMY skorları arasında aynı yönde ilişki gözlenmiş olmakla beraber, çoklu değişkenli analiz bu ilişkinin bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koymamıştır.
3. Adiponektin düzeyleri ile femur boyun, femur total ve lumbar KMY skorları arasında zıt yönde ilişki gözlenmiş, buna karşın radius distal bölgede aynı yönlü ilişki gösterilmiştir. Çoklu değişkenli analiz, serum adiponektin düzeyinin DEXA ile tayin edilen femur boyun ve lumbar vertebra KMY değerleri ile zıt yönde bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur.
4. HOMA-IR skoru ile hiçbir kemik bölge KMY değeri arasında ilişki gözlenmemiştir.
5. Femur boyun KMY değerini belirleyen en önemli değişkenler vücut ağırlığı (aynı yönde), PTH düzeyi (zıt yönde), serum adiponektin düzeyi (zıt yönde) olarak bulunurken; femur total bölge KMY değerini belirleyen en önemli değişkenlerin bel çevresi (aynı yönde) ve PTH düzeyleri (zıt yönde) olduğu görülmüştür. Lumbar vertebra KMY değerlerini tayin eden en önemli değişkenler olarak vücut ağırlığı (aynı yönde), serum adiponektin düzeyi (zıt yönde) ve menopoş süresi (zıt yönde) olduğu görülmüştür. Radius total bölge KMY'sini menopoş süresi (zıt yönde), vücut ağırlığı (aynı yönde), bel çevresi (zıt yönde) etkilemektedir. Radius distal bölgeyi etkileyen 2 değişken ise menopoş süresi (zıt yönde) ve serum adiponektin düzeyleri (aynı yönde) olarak bulunmuştur.
6. Osteoporoz, yağ metabolizması ile yakın ilişki gösteren bir hastalıktır. Bu ilişkinin net gösterilebilmesi için geniş katılımlı ve diğer adipokinleri de içeren

alışmalara gereksinim vardır. Bu ilişki net ortaya konduğunda osteoporoz tedavisinde adipokinlerin yeri tartışılabilir.

Postmenopozal diyabetik olmayan kadınlarda, adiponektin ile ortaya konan kemik mineral yoğunluğu ilişkisinin toplumun diğer kesimlerine genellenebilmesi için diğer toplum alt gruplarını da kapsayan, geniş ölçekli, kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. İnsülin direncini kırarak etki eden oral antidiyabetik ajanlardan tiazolidinedionların kemik kırıklarını artırması, adiponektin ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın dizaynı, bu hipotezi test etmek için kurulmamış olmakla beraber, belirtilen gözlemsel verileri desteklemekte, olası mekanizmanın da insülin direnci ile ilgili değil, adiponektin aracılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotezi araştırabilecek çalışmaları planlarken adiponektin ve diğer adipokinlerin dikkate alınması düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1 Felson, D.T., Zhang, Y., Hannan, M.T. & Anderson, J.J. (1993) Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* **8**, 567-573.
- 2 Slemenda, C.W., Hui, S.L., Longcope, C., Wellman, H. & Johnston, C.C., Jr. (1990) Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med* **112**, 96-101.
- 3 Pocock, N., Eisman, J., Gwinn, T., Sambrook, P., Kelly, P., Freund, J. & Yeates, M. (1989) Muscle strength, physical fitness, and weight but not age predict femoral neck bone mass. *J Bone Miner Res* **4**, 441-448.
- 4 Melton, L.J., 3rd, Kan, S.H., Frye, M.A., Wahner, H.W., O'Fallon, W.M. & Riggs, B.L. (1989) Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* **129**, 1000-1011.
- 5 Seeman, E., Melton, L.J., 3rd, O'Fallon, W.M. & Riggs, B.L. (1983) Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* **75**, 977-983.
- 6 Ensrud, K.E., Lipschutz, R.C., Cauley, J.A., Seeley, D., Nevitt, M.C., Scott, J., Orwoll, E.S., Genant, H.K. & Cummings, S.R. (1997) Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* **103**, 274-280.
- 7 Farmer, M.E., Harris, T., Madans, J.H., Wallace, R.B., Cornoni-Huntley, J. & White, L.R. (1989) Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* **37**, 9-16.
- 8 Johnell, O., O'Neill, T., Felsenberg, D., Kanis, J., Cooper, C. & Silman, A.J. (1997) Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol* **146**, 287-293.
- 9 Kelsey, J.L., Browner, W.S., Seeley, D.G., Nevitt, M.C. & Cummings, S.R. (1992) Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* **135**, 477-489.
- 10 Bray, G.A. (2004) Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2583-2589.
- 11 Rubin, C.T. & Lanyon, L.E. (1985) Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* **37**, 411-417.

- 12 Hla, M.M., Davis, J.W., Ross, P.D., Wasnich, R.D., Yates, A.J., Ravn, P., Hosking, D.J. & McClung, M.R. (1996) A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content: evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Am J Clin Nutr* **64**, 354-360.
- 13 Schott, A.M., Cormier, C., Hans, D., Favier, F., Hausherr, E., Dargent-Molina, P., Delmas, P.D., Ribot, C., Sebert, J.L., Breart, G. & Meunier, P.J. (1998) How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* **8**, 247-254.
- 14 Kontogianni, M.D., Dafni, U.G., Routsias, J.G. & Skopouli, F.N. (2004) Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* **19**, 546-551.
- 15 Raisz, L.G. (2005) Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* **115**, 3318-3325.
- 16 Cooper, A., and Cooper, B.B. (1822). A treatise on dislocations, and on fractures of the joints. Churchill. London, United Kingdom. 425 pp.
- 17 Schapira, D. & Schapira, C. (1992) Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos Int* **2**, 164-167.
- 18 Albright, F., Bloomberg, E., & Smith, P.H. (1940). Postmenopausal osteoporosis. *Trans. Assoc. Am. Physicians*. **55**:298-305.
- 19 Riggs, B.L., Wahner, H.W., Seeman, E., Offord, K.P., Dunn, W.L., Mazess, R.B., Johnson, K.A. & Melton, L.J., 3rd (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.
- 20 Kanis, J.A., Melton, L.J., 3rd, Christiansen, C., Johnston, C.C. & Khaltaev, N. (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* **9**, 1137-1141.
- 21 (1991) Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* **90**, 107-110.
- 22 Rosen, C.J., Beamer, W.G. & Donahue, L.R. (2001) Defining the genetics of osteoporosis: using the mouse to understand man. *Osteoporos Int* **12**, 803-810.
- 23 Rosen, C.J. & Bouxsein, M.L. (2006) Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* **2**, 35-43.

- 24 Liu, Y.Z., Liu, Y.J., Recker, R.R. & Deng, H.W. (2003) Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J Endocrinol* **177**, 147-196.
- 25 Baldock, P.A. & Eisman, J.A. (2004) Genetic determinants of bone mass. *Curr Opin Rheumatol* **16**, 450-456.
- 26 Ioannidis, J.P., Ralston, S.H., Bennett, S.T., Brandi, M.L., Grinberg, D., Karassa, F.B., Langdahl, B., van Meurs, J.B., Mosekilde, L., Scollen, S., Albagha, O.M., Bustamante, M., Carey, A.H., Dunning, A.M., Enjuanes, A., van Leeuwen, J.P., Mavilia, C., Masi, L., McGuigan, F.E., Nogues, X., Pols, H.A., Reid, D.M., Schuit, S.C., Sherlock, R.E. & Uitterlinden, A.G. (2004) Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *Jama* **292**, 2105-2114.
- 27 Roodman, G.D. (2004) Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* **350**, 1655-1664.
- 28 Blair, H.C., Teitelbaum, S.L., Ghiselli, R. & Gluck, S. (1989) Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* **245**, 855-857.
- 29 Parfitt, A.M. (1994) Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* **55**, 273-286.
- 30 Manolagas, S.C. & Jilka, R.L. (1995) Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* **332**, 305-311.
- 31 Frost, H.M. (1989) Some ABCs of skeletal pathophysiology. III: Bone balance and the delta B.BMU. *Calcif Tissue Int* **45**, 131-133.
- 32 Parfitt, A.M., Villanueva, A.R., Foldes, J. & Rao, D.S. (1995) Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res* **10**, 466-473.
- 33 Gallagher, J.C., Goldgar, D. & Moy, A. (1987) Total bone calcium in normal women: effect of age and menopause status. *J Bone Miner Res* **2**, 491-496.
- 34 Heaney, R.P. (1990) Estrogen-calcium interactions in the postmenopause: a quantitative description. *Bone Miner* **11**, 67-84.
- 35 Nordin, B.E., Need, A.G., Bridges, A. & Horowitz, M. (1992) Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **74**, 20-23.

- 36 Balena, R., Toolan, B.C., Shea, M., Markatos, A., Myers, E.R., Lee, S.C., Opas, E.E., Seedor, J.G., Klein, H., Frankenfield, D. & et al. (1993) The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* **92**, 2577-2586.
- 37 Poli, V., Balena, R., Fattori, E., Markatos, A., Yamamoto, M., Tanaka, H., Ciliberto, G., Rodan, G.A. & Costantini, F. (1994) Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *Embo J* **13**, 1189-1196.
- 38 Kalu, D.N. (1991) The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* **15**, 175-191.
- 39 Turner, R.T., Wakley, G.K., Hannon, K.S. & Bell, N.H. (1988) Tamoxifen inhibits osteoclast-mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormone-deficient rats. *Endocrinology* **122**, 1146-1150.
- 40 Eriksen, E.F., Hodgson, S.F., Eastell, R., Cedel, S.L., O'Fallon, W.M. & Riggs, B.L. (1990) Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J Bone Miner Res* **5**, 311-319.
- 41 Ebeling, P.R., Atley, L.M., Guthrie, J.R., Burger, H.G., Dennerstein, L., Hopper, J.L. & Wark, J.D. (1996) Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* **81**, 3366-3371.
- 42 Lee, K., Jessop, H., Suswillo, R., Zaman, G. & Lanyon, L. (2003) Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature* **424**, 389.
- 43 Prestwood, K.M., Pilbeam, C.C., Burleson, J.A., Woodiel, F.N., Delmas, P.D., Deftos, L.J. & Raisz, L.G. (1994) The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* **79**, 366-371.
- 44 Prestwood, K.M., Kenny, A.M., Unson, C. & Kulldorff, M. (2000) The effect of low dose micronized 17ss-estradiol on bone turnover, sex hormone levels, and side effects in older women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 4462-4469.
- 45 Prestwood, K.M., Kenny, A.M., Kleppinger, A. & Kulldorff, M. (2003) Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *Jama* **290**, 1042-1048.

- 46 Falahati-Nini, A., Riggs, B.L., Atkinson, E.J., O'Fallon, W.M., Eastell, R. & Khosla, S. (2000) Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* **106**, 1553-1560.
- 47 Khosla, S., Melton, L.J., 3rd, Atkinson, E.J. & O'Fallon, W.M. (2001) Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 3555-3561.
- 48 Van Pottelbergh, I., Goemaere, S., Zmierzczak, H. & Kaufman, J.M. (2004) Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 4949-4953.
- 49 Windahl, S.H., Hollberg, K., Vidal, O., Gustafsson, J.A., Ohlsson, C. & Andersson, G. (2001) Female estrogen receptor beta-/- mice are partially protected against age-related trabecular bone loss. *J Bone Miner Res* **16**, 1388-1398.
- 50 Sims, N.A., Dupont, S., Krust, A., Clement-Lacroix, P., Minet, D., Resche-Rigon, M., Gaillard-Kelly, M. & Baron, R. (2002) Deletion of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors-beta in bone remodeling in females but not in males. *Bone* **30**, 18-25.
- 51 Albagha, O.M., Pettersson, U., Stewart, A., McGuigan, F.E., MacDonald, H.M., Reid, D.M. & Ralston, S.H. (2005) Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone. *J Med Genet* **42**, 240-246.
- 52 Khosla, S., Riggs, B.L., Atkinson, E.J., Oberg, A.L., Mavilia, C., Del Monte, F., Melton, L.J., 3rd & Brandi, M.L. (2004) Relationship of estrogen receptor genotypes to bone mineral density and to rates of bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 1808-1816.
- 53 Bonnelye, E. & Aubin, J.E. (2005) Estrogen receptor-related receptor alpha: a mediator of estrogen response in bone. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 3115-3121.
- 54 Laflamme, N., Giroux, S., Lored-Osti, J.C., Elfassihi, L., Dodin, S., Blanchet, C., Morgan, K., Giguere, V. & Rousseau, F. (2005) A frequent regulatory variant of the estrogen-related receptor alpha gene associated with BMD in French-Canadian premenopausal women. *J Bone Miner Res* **20**, 938-944.

- 55 Goderie-Plomp, H.W., van der Klift, M., de Ronde, W., Hofman, A., de Jong, F.H. & Pols, H.A. (2004) Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3261-3269.
- 56 Van Pottelbergh, I., Goemaere, S. & Kaufman, J.M. (2003) Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 3075-3081.
- 57 Kimble, R.B., Matayoshi, A.B., Vannice, J.L., Kung, V.T., Williams, C. & Pacifici, R. (1995) Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology* **136**, 3054-3061.
- 58 Lorenzo, J.A., Naprta, A., Rao, Y., Alander, C., Glaccum, M., Widmer, M., Gronowicz, G., Kalinowski, J. & Pilbeam, C.C. (1998) Mice lacking the type I interleukin-1 receptor do not lose bone mass after ovariectomy. *Endocrinology* **139**, 3022-3025.
- 59 Gao, Y., Qian, W.P., Dark, K., Toraldo, G., Lin, A.S., Guldberg, R.E., Flavell, R.A., Weitzmann, M.N. & Pacifici, R. (2004) Estrogen prevents bone loss through transforming growth factor beta signaling in T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 16618-16623.
- 60 Hughes, D.E., Dai, A., Tiffée, J.C., Li, H.H., Mundy, G.R. & Boyce, B.F. (1996) Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* **2**, 1132-1136.
- 61 Lean, J.M., Davies, J.T., Fuller, K., Jagger, C.J., Kirstein, B., Partington, G.A., Urry, Z.L. & Chambers, T.J. (2003) A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest* **112**, 915-923.
- 62 Lean, J.M., Jagger, C.J., Kirstein, B., Fuller, K. & Chambers, T.J. (2005) Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology* **146**, 728-735.
- 63 Lips, P. (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* **22**, 477-501.
- 64 Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Willett, W.C., Staehelin, H.B., Bazemore, M.G., Zee, R.Y. & Wong, J.B. (2004) Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama* **291**, 1999-2006.

- 65 Sambrook, P.N., Chen, J.S., March, L.M., Cameron, I.D., Cumming, R.G., Lord, S.R., Zochling, J., Sitoh, Y.Y., Lau, T.C., Schwarz, J. & Seibel, M.J. (2004) Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 1572-1576.
- 66 Grant, A.M., Avenell, A., Campbell, M.K., McDonald, A.M., MacLennan, G.S., McPherson, G.C., Anderson, F.H., Cooper, C., Francis, R.M., Donaldson, C., Gillespie, W.J., Robinson, C.M., Torgerson, D.J. & Wallace, W.A. (2005) Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **365**, 1621-1628.
- 67 Ferrari, S.L., Rizzoli, R., Slosman, D.O. & Bonjour, J.P. (1998) Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J Bone Miner Res* **13**, 363-370.
- 68 Morrison, N.A., George, P.M., Vaughan, T., Tilyard, M.W., Frampton, C.M. & Gilchrist, N.L. (2005) Vitamin D receptor genotypes influence the success of calcitriol therapy for recurrent vertebral fracture in osteoporosis. *Pharmacogenet Genomics* **15**, 127-135.
- 69 Garnero, P., Munoz, F., Borel, O., Sornay-Rendu, E. & Delmas, P.D. (2005) Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 4829-4835.
- 70 Lips, P. (2004) Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* **89-90**, 611-614.
- 71 Pasco, J.A., Henry, M.J., Kotowicz, M.A., Sanders, K.M., Seeman, E., Pasco, J.R., Schneider, H.G. & Nicholson, G.C. (2004) Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* **19**, 752-758.
- 72 Sambrook, P.N., Chen, J.S., March, L.M., Cameron, I.D., Cumming, R.G., Lord, S.R., Schwarz, J. & Seibel, M.J. (2004) Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 5477-5481.
- 73 Bollerslev, J., Wilson, S.G., Dick, I.M., Devine, A., Dhaliwal, S.S. & Prince, R.L. (2004) Calcium-sensing receptor gene polymorphism A986S does not predict serum calcium level, bone mineral density, calcaneal ultrasound indices, or fracture rate in a large cohort of elderly women. *Calcif Tissue Int* **74**, 12-17.

- 74 Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M.T. & Martin, T.J. (1999) Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* **20**, 345-357.
- 75 Kanamaru, F., Iwai, H., Ikeda, T., Nakajima, A., Ishikawa, I. & Azuma, M. (2004) Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol Lett* **94**, 239-246.
- 76 Bucay, N., Sarosi, I., Dunstan, C.R., Morony, S., Tarpley, J., Capparelli, C., Scully, S., Tan, H.L., Xu, W., Lacey, D.L., Boyle, W.J. & Simonet, W.S. (1998) osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* **12**, 1260-1268.
- 77 Bekker, P.J., Holloway, D.L., Rasmussen, A.S., Murphy, R., Martin, S.W., Leese, P.T., Holmes, G.B., Dunstan, C.R. & DePaoli, A.M. (2004) A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **19**, 1059-1066.
- 78 Eghbali-Fatourehchi, G., Khosla, S., Sanyal, A., Boyle, W.J., Lacey, D.L. & Riggs, B.L. (2003) Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* **111**, 1221-1230.
- 79 Khosla, S., Arrighi, H.M., Melton, L.J., 3rd, Atkinson, E.J., O'Fallon, W.M., Dunstan, C. & Riggs, B.L. (2002) Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos Int* **13**, 394-399.
- 80 Langdahl, B.L., Carstens, M., Stenkjaer, L. & Eriksen, E.F. (2002) Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* **17**, 1245-1255.
- 81 Soufi, M., Schoppet, M., Sattler, A.M., Herzum, M., Maisch, B., Hofbauer, L.C. & Schaefer, J.R. (2004) Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3764-3768.
- 82 Collin-Osdoby, P. (2004) Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* **95**, 1046-1057.
- 83 Weitzmann, M.N., Cenci, S., Rifas, L., Haug, J., Dipersio, J. & Pacifici, R. (2001) T cell activation induces human osteoclast formation via receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-dependent and -independent mechanisms. *J Bone Miner Res* **16**, 328-337.

- 84 Takayanagi, H. (2005) Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med* **83**, 170-179.
- 85 Ducy, P., Zhang, R., Geoffroy, V., Ridall, A.L. & Karsenty, G. (1997) *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* **89**, 747-754.
- 86 Nakashima, K., Zhou, X., Kunkel, G., Zhang, Z., Deng, J.M., Behringer, R.R. & de Crombrughe, B. (2002) The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* **108**, 17-29.
- 87 Geoffroy, V., Kneissel, M., Fournier, B., Boyde, A. & Matthias, P. (2002) High bone resorption in adult aging transgenic mice overexpressing *cbfa1/runx2* in cells of the osteoblastic lineage. *Mol Cell Biol* **22**, 6222-6233.
- 88 Little, R.D., Carulli, J.P., Del Mastro, R.G., Dupuis, J., Osborne, M., Folz, C., Manning, S.P., Swain, P.M., Zhao, S.C., Eustace, B., Lappe, M.M., Spitzer, L., Zweier, S., Braunschweiler, K., Benchekroun, Y., Hu, X., Adair, R., Chee, L., FitzGerald, M.G., Tulig, C., Caruso, A., Tzellas, N., Bawa, A., Franklin, B., McGuire, S., Nogues, X., Gong, G., Allen, K.M., Anisowicz, A., Morales, A.J., Lomedico, P.T., Recker, S.M., Van Eerdewegh, P., Recker, R.R. & Johnson, M.L. (2002) A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* **70**, 11-19.
- 89 Boyden, L.M., Mao, J., Belsky, J., Mitzner, L., Farhi, A., Mitnick, M.A., Wu, D., Insogna, K. & Lifton, R.P. (2002) High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* **346**, 1513-1521.
- 90 Van Wesenbeeck, L., Cleiren, E., Gram, J., Beals, R.K., Benichou, O., Scopelliti, D., Key, L., Renton, T., Bartels, C., Gong, Y., Warman, M.L., De Vernejoul, M.C., Bollerslev, J. & Van Hul, W. (2003) Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* **72**, 763-771.
- 91 Gong, Y., Slee, R.B., Fukai, N., Rawadi, G., Roman-Roman, S., Reginato, A.M., Wang, H., Cundy, T., Glorieux, F.H., Lev, D., Zacharin, M., Oexle, K., Marcelino, J., Suwairi, W., Heeger, S., Sabatakos, G., Apte, S., Adkins, W.N., Allgrove, J., Arslan-Kirchner, M., Batch, J.A., Beighton, P., Black, G.C., Boles, R.G., Boon, L.M., Borrone, C., Brunner, H.G., Carle, G.F., Dallapiccola, B., De Paepe, A., Floege, B., Halfhide, M.L., Hall, B., Hennekam, R.C., Hirose, T., Jans, A., Juppner, H., Kim, C.A., Keppler-Noreuil, K., Kohlschuetter, A., LaCombe, D., Lambert, M., Lemyre, E., Letteboer, T., Peltonen, L., Ramesar, R.S., Romanengo, M., Somer, H., Steichen-Gersdorf, E., Steinmann, B., Sullivan, B., Superti-Furga, A., Swoboda, W., van den Boogaard, M.J., Van Hul, W., Vikkula, M., Votruba, M., Zabel, B., Garcia, T.,

- Baron, R., Olsen, B.R. & Warman, M.L. (2001) LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* **107**, 513-523.
- 92 Koay, M.A., Woon, P.Y., Zhang, Y., Miles, L.J., Duncan, E.L., Ralston, S.H., Compston, J.E., Cooper, C., Keen, R., Langdahl, B.L., MacLelland, A., O'Riordan, J., Pols, H.A., Reid, D.M., Uitterlinden, A.G., Wass, J.A. & Brown, M.A. (2004) Influence of LRP5 polymorphisms on normal variation in BMD. *J Bone Miner Res* **19**, 1619-1627.
 - 93 Bollerslev, J., Wilson, S.G., Dick, I.M., Islam, F.M., Ueland, T., Palmer, L., Devine, A. & Prince, R.L. (2005) LRP5 gene polymorphisms predict bone mass and incident fractures in elderly Australian women. *Bone* **36**, 599-606.
 - 94 Akhter, M.P., Wells, D.J., Short, S.J., Cullen, D.M., Johnson, M.L., Haynatzki, G.R., Babij, P., Allen, K.M., Yaworsky, P.J., Bex, F. & Recker, R.R. (2004) Bone biomechanical properties in LRP5 mutant mice. *Bone* **35**, 162-169.
 - 95 Kobayashi, T. & Kronenberg, H. (2005) Minireview: transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology* **146**, 1012-1017.
 - 96 Ohnaka, K., Tanabe, M., Kawate, H., Nawata, H. & Takayanagi, R. (2005) Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **329**, 177-181.
 - 97 Mbalaviele, G., Sheikh, S., Stains, J.P., Salazar, V.S., Cheng, S.L., Chen, D. & Civitelli, R. (2005) Beta-catenin and BMP-2 synergize to promote osteoblast differentiation and new bone formation. *J Cell Biochem* **94**, 403-418.
 - 98 Li, X., Zhang, Y., Kang, H., Liu, W., Liu, P., Zhang, J., Harris, S.E. & Wu, D. (2005) Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* **280**, 19883-19887.
 - 99 Winkler, D.G., Sutherland, M.S., Ojala, E., Turcott, E., Geoghegan, J.C., Shpektor, D., Skonier, J.E., Yu, C. & Latham, J.A. (2005) Sclerostin inhibition of Wnt-3a-induced C3H10T1/2 cell differentiation is indirect and mediated by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* **280**, 2498-2502.
 - 100 Loots, G.G., Kneissel, M., Keller, H., Baptist, M., Chang, J., Collette, N.M., Ovcharenko, D., Plajzer-Frick, I. & Rubin, E.M. (2005) Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. *Genome Res* **15**, 928-935.
 - 101 Balemans, W., Ebeling, M., Patel, N., Van Hul, E., Olson, P., Dioszegi, M., Lacza, C., Wuyts, W., Van Den Ende, J., Willems, P., Paes-Alves, A.F., Hill, S., Bueno, M., Ramos, F.J., Tacconi, P., Dikkers, F.G., Stratakis, C.,

- Lindpaintner, K., Vickery, B., Foernzler, D. & Van Hul, W. (2001) Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* **10**, 537-543.
- 102 Bodine, P.V., Billiard, J., Moran, R.A., Ponce-de-Leon, H., McLarney, S., Mangine, A., Scrimo, M.J., Bhat, R.A., Stauffer, B., Green, J., Stein, G.S., Lian, J.B. & Komm, B.S. (2005) The Wnt antagonist secreted frizzled-related protein-1 controls osteoblast and osteocyte apoptosis. *J Cell Biochem* **96**, 1212-1230.
 - 103 Lau, E.M., Wong, S.Y., Li, M., Ma, C.H., Lim, P.L. & Woo, J. (2004) Osteoporosis and transforming growth factor-beta-1 gene polymorphism in Chinese men and women. *J Bone Miner Metab* **22**, 148-152.
 - 104 Langdahl, B.L., Carstens, M., Stenkjaer, L. & Eriksen, E.F. (2003) Polymorphisms in the transforming growth factor beta 1 gene and osteoporosis. *Bone* **32**, 297-310.
 - 105 Kim, J.G., Roh, K.R. & Lee, J.Y. (2002) The relationship among serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal women in Korea. *Am J Obstet Gynecol* **186**, 345-350.
 - 106 Styrkarsdottir, U., Cazier, J.B., Kong, A., Rolfsson, O., Larsen, H., Bjarnadottir, E., Johannsdottir, V.D., Sigurdardottir, M.S., Bagger, Y., Christiansen, C., Reynisdottir, I., Grant, S.F., Jonasson, K., Frigge, M.L., Gulcher, J.R., Sigurdsson, G. & Stefansson, K. (2003) Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol* **1**, E69.
 - 107 Mehls, O., Himmele, R., Homme, M., Kiepe, D. & Klaus, G. (2001) The interaction of glucocorticoids with the growth hormone-insulin-like growth factor axis and its effects on growth plate chondrocytes and bone cells. *J Pediatr Endocrinol Metab* **14 Suppl 6**, 1475-1482.
 - 108 Klein, D.C. & Raisz, L.G. (1970) Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* **86**, 1436-1440.
 - 109 Raisz, L.G., Luben, R.A., Mundy, G.R., Dietrich, J.W., Horton, J.E. & Trummel, C.L. (1975) Effect of osteoclast activating factor from human leukocytes on bone metabolism. *J Clin Invest* **56**, 408-413.
 - 110 Kawaguchi, H., Pilbeam, C.C., Vargas, S.J., Morse, E.E., Lorenzo, J.A. & Raisz, L.G. (1995) Ovariectomy enhances and estrogen replacement inhibits the activity of bone marrow factors that stimulate prostaglandin production in cultured mouse calvariae. *J Clin Invest* **96**, 539-548.

- 111 Ammann, P., Rizzoli, R., Bonjour, J.P., Bourrin, S., Meyer, J.M., Vassalli, P. & Garcia, I. (1997) Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* **99**, 1699-1703.
- 112 Tasker, P.N., Albagha, O.M., Masson, C.B., Reid, D.M. & Ralston, S.H. (2004) Association between TNFRSF1B polymorphisms and bone mineral density, bone loss and fracture. *Osteoporos Int* **15**, 903-908.
- 113 Chung, H.W., Seo, J.S., Hur, S.E., Kim, H.L., Kim, J.Y., Jung, J.H., Kim, L.H., Park, B.L. & Shin, H.D. (2003) Association of interleukin-6 promoter variant with bone mineral density in pre-menopausal women. *J Hum Genet* **48**, 243-248.
- 114 Ferrari, S.L., Karasik, D., Liu, J., Karamohamed, S., Herbert, A.G., Cupples, L.A. & Kiel, D.P. (2004) Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* **19**, 552-559.
- 115 Forwood, M.R. (1996) Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res* **11**, 1688-1693.
- 116 Bakker, A.D., Klein-Nulend, J., Tanck, E., Albers, G.H., Lips, P. & Burger, E.H. (2005) Additive effects of estrogen and mechanical stress on nitric oxide and prostaglandin E2 production by bone cells from osteoporotic donors. *Osteoporos Int* **16**, 983-989.
- 117 Raisz, L.G. (2001) Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am J Med* **110 Suppl 3A**, 43S-45S.
- 118 Carbone, L.D., Tylavsky, F.A., Cauley, J.A., Harris, T.B., Lang, T.F., Bauer, D.C., Barrow, K.D. & Kritchevsky, S.B. (2003) Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity. *J Bone Miner Res* **18**, 1795-1802.
- 119 Chow, J.W., Fox, S.W., Lean, J.M. & Chambers, T.J. (1998) Role of nitric oxide and prostaglandins in mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res* **13**, 1039-1044.

- 120 Wang, F.S., Wang, C.J., Chen, Y.J., Huang, Y.T., Huang, H.C., Chang, P.R., Sun, Y.C. & Yang, K.D. (2004) Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. *Endocrinology* **145**, 2148-2156.
- 121 Jamal, S.A., Cummings, S.R. & Hawker, G.A. (2004) Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* **19**, 1512-1517.
- 122 Traianedes, K., Dallas, M.R., Garrett, I.R., Mundy, G.R. & Bonewald, L.F. (1998) 5-Lipoxygenase metabolites inhibit bone formation in vitro. *Endocrinology* **139**, 3178-3184.
- 123 Klein, R.F., Allard, J., Avnur, Z., Nikolcheva, T., Rotstein, D., Carlos, A.S., Shea, M., Waters, R.V., Belknap, J.K., Peltz, G. & Orwoll, E.S. (2004) Regulation of bone mass in mice by the lipoxygenase gene Alox15. *Science* **303**, 229-232.
- 124 Urano, T., Shiraki, M., Fujita, M., Hosoi, T., Orimo, H., Ouchi, Y. & Inoue, S. (2005) Association of a single nucleotide polymorphism in the lipoxygenase ALOX15 5'-flanking region (-5229G/A) with bone mineral density. *J Bone Miner Metab* **23**, 226-230.
- 125 Mann, V. & Ralston, S.H. (2003) Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* **32**, 711-717.
- 126 McLean, R.R., Jacques, P.F., Selhub, J., Tucker, K.L., Samelson, E.J., Broe, K.E., Hannan, M.T., Cupples, L.A. & Kiel, D.P. (2004) Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* **350**, 2042-2049.
- 127 van Meurs, J.B., Dhonukshe-Rutten, R.A., Pluijm, S.M., van der Klift, M., de Jonge, R., Lindemans, J., de Groot, L.C., Hofman, A., Witteman, J.C., van Leeuwen, J.P., Breteler, M.M., Lips, P., Pols, H.A. & Uitterlinden, A.G. (2004) Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* **350**, 2033-2041.
- 128 Grodin, J.M., Siiteri, P.K. & MacDonald, P.C. (1973) Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **36**, 207-214.
- 129 Schindler, A.E., Ebert, A. & Friedrich, E. (1972) Conversion of androstenedione to estrone by human tissue. *J Clin Endocrinol Metab* **35**, 627-630.

- 130 Slemenda, C.W., Longcope, C., Zhou, L., Hui, S.L., Peacock, M. & Johnston, C.C. (1997) Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* **100**, 1755-1759.
- 131 Khosla, S., Melton, L.J., 3rd, Atkinson, E.J., O'Fallon, W.M., Klee, G.G. & Riggs, B.L. (1998) Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 2266-2274.
- 132 Ongphiphadhanakul, B., Rajatanavin, R., Chanprasertyothin, S., Piaseu, N. & Chailurkit, L. (1998) Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf)* **49**, 803-809.
- 133 Reid, I.R., Ames, R., Evans, M.C., Sharpe, S., Gamble, G., France, J.T., Lim, T.M. & Cundy, T.F. (1992) Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* **75**, 45-51.
- 134 Reid, I.R., Evans, M.C., Cooper, G.J., Ames, R.W. & Stapleton, J. (1993) Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol* **265**, E655-659.
- 135 Barrett-Connor, E., Schrott, H.G., Greendale, G., Kritz-Silverstein, D., Espeland, M.A., Stern, M.P., Bush, T. & Perlman, J.A. (1996) Factors associated with glucose and insulin levels in healthy postmenopausal women. *Diabetes Care* **19**, 333-340.
- 136 Hickman, J. & McElduff, A. (1989) Insulin promotes growth of the cultured rat osteosarcoma cell line UMR-106-01: an osteoblast-like cell. *Endocrinology* **124**, 701-706.
- 137 Barrett-Connor, E. & Kritz-Silverstein, D. (1996) Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* **19**, 1388-1392.
- 138 Manolagas, S.C. (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* **21**, 115-137.
- 139 Horowitz, M.C. & Lorenzo, J.A. (2004) The origins of osteoclasts. *Curr Opin Rheumatol* **16**, 464-468.
- 140 Gimble, J.M., Robinson, C.E., Wu, X. & Kelly, K.A. (1996) The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* **19**, 421-428.

- 141 Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D., Moorman, M.A., Simonetti, D.W., Craig, S. & Marshak, D.R. (1999) Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* **284**, 143-147.
- 142 Dennis, J.E., Merriam, A., Awadallah, A., Yoo, J.U., Johnstone, B. & Caplan, A.I. (1999) A quadripotential mesenchymal progenitor cell isolated from the marrow of an adult mouse. *J Bone Miner Res* **14**, 700-709.
- 143 Koerner, A., Kratzsch, J. & Kiess, W. (2005) Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **19**, 525-546.
- 144 Kershaw, E.E. & Flier, J.S. (2004) Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2548-2556.
- 145 Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M. & Dimarchi, R. (2005) Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm* **71**, 345-372.
- 146 Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.H., Mazda, T. & Tomita, M. (1996) Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* **120**, 803-812.
- 147 Hu, E., Liang, P. & Spiegelman, B.M. (1996) AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* **271**, 10697-10703.
- 148 Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. & Matsubara, K. (1996) cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* **221**, 286-289.
- 149 Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. & Lodish, H.F. (1995) A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* **270**, 26746-26749.
- 150 Chandran, M., Phillips, S.A., Ciaraldi, T. & Henry, R.R. (2003) Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* **26**, 2442-2450.
- 151 Fain, J.N., Madan, A.K., Hiler, M.L., Cheema, P. & Bahouth, S.W. (2004) Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* **145**, 2273-2282.

- 152 Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., Sugiyama, T., Miyagishi, M., Hara, K., Tsunoda, M., Murakami, K., Ohteki, T., Uchida, S., Takekawa, S., Waki, H., Tsuno, N.H., Shibata, Y., Terauchi, Y., Froguel, P., Tobe, K., Koyasu, S., Taira, K., Kitamura, T., Shimizu, T., Nagai, R. & Kadowaki, T. (2003) Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **423**, 762-769.
- 153 Kadowaki, T. & Yamauchi, T. (2005) Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* **26**, 439-451.
- 154 Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M.L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M., Froguel, P. & Kadowaki, T. (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* **7**, 941-946.
- 155 Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., Miyaoka, K., Kuriyama, H., Nishida, M., Yamashita, S., Okubo, K., Matsubara, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T. & Matsuzawa, Y. (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* **257**, 79-83.
- 156 Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Hanafusa, T. & Matsuzawa, Y. (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**, 1595-1599.
- 157 Kumada, M., Kihara, S., Sumitsuji, S., Kawamoto, T., Matsumoto, S., Ouchi, N., Arita, Y., Okamoto, Y., Shimomura, I., Hiraoka, H., Nakamura, T., Funahashi, T. & Matsuzawa, Y. (2003) Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **23**, 85-89.
- 158 Ouchi, N., Ohishi, M., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nagaretani, H., Kumada, M., Ohashi, K., Okamoto, Y., Nishizawa, H., Kishida, K., Maeda, N., Nagasawa, A., Kobayashi, H., Hiraoka, H., Komai, N., Kaibe, M., Rakugi, H., Ogihara, T. & Matsuzawa, Y. (2003) Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* **42**, 231-234.
- 159 Diez, J.J. & Iglesias, P. (2003) The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* **148**, 293-300.

- 160 Fantuzzi, G. (2005) Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* **115**, 911-919; quiz 920.
- 161 Matsuzawa, Y. (2005) Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl* **6**, 7-14.
- 162 Berg, A.H., Combs, T.P., Du, X., Brownlee, M. & Scherer, P.E. (2001) The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* **7**, 947-953.
- 163 Fu, Y., Luo, N., Klein, R.L. & Garvey, W.T. (2005) Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res* **46**, 1369-1379.
- 164 Ishikawa, M., Kitayama, J., Kazama, S., Hiramatsu, T., Hatano, K. & Nagawa, H. (2005) Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res* **11**, 466-472.
- 165 Miyoshi, Y., Funahashi, T., Kihara, S., Taguchi, T., Tamaki, Y., Matsuzawa, Y. & Noguchi, S. (2003) Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res* **9**, 5699-5704.
- 166 Brakenhielm, E., Veitonmaki, N., Cao, R., Kihara, S., Matsuzawa, Y., Zhivotovsky, B., Funahashi, T. & Cao, Y. (2004) Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 2476-2481.
- 167 Cinti, S., Frederich, R.C., Zingaretti, M.C., De Matteis, R., Flier, J.S. & Lowell, B.B. (1997) Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology* **138**, 797-804.
- 168 Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. & Friedman, J.M. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425-432.
- 169 Wajchenberg, B.L. (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* **21**, 697-738.
- 170 Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G.G. & Hill, R.A. (2002) Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**, 1407-1433.
- 171 Bjorbaek, C. & Kahn, B.B. (2004) Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* **59**, 305-331.

- 172 Friedman, J.M. & Halaas, J.L. (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395**, 763-770.
- 173 Flier, J.S. (1998) Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 1407-1413.
- 174 Flier, J.S., Harris, M. & Hollenberg, A.N. (2000) Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest* **105**, 859-861.
- 175 Lord, G.M., Matarese, G., Howard, J.K., Baker, R.J., Bloom, S.R. & Lechler, R.I. (1998) Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* **394**, 897-901.
- 176 Berner, H.S., Lyngstadaas, S.P., Spahr, A., Monjo, M., Thommesen, L., Dreven, C.A., Syversen, U. & Reseland, J.E. (2004) Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* **35**, 842-849.
- 177 Yokota, T., Meka, C.S., Medina, K.L., Igarashi, H., Comp, P.C., Takahashi, M., Nishida, M., Oritani, K., Miyagawa, J., Funahashi, T., Tomiyama, Y., Matsuzawa, Y. & Kincade, P.W. (2002) Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* **109**, 1303-1310.
- 178 Luo, X.H., Guo, L.J., Yuan, L.Q., Xie, H., Zhou, H.D., Wu, X.P. & Liao, E.Y. (2005) Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res* **309**, 99-109.
- 179 Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Okamoto, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Funahashi, T. & Matsuzawa, Y. (2000) Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* **102**, 1296-1301.
- 180 Tsao, T.S., Murrey, H.E., Hug, C., Lee, D.H. & Lodish, H.F. (2002) Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* **277**, 29359-29362.
- 181 Oshima, K., Nampei, A., Matsuda, M., Iwaki, M., Fukuhara, A., Hashimoto, J., Yoshikawa, H. & Shimomura, I. (2005) Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* **331**, 520-526.

- 182 Lenchik, L., Register, T.C., Hsu, F.C., Lohman, K., Nicklas, B.J., Freedman, B.I., Langefeld, C.D., Carr, J.J. & Bowden, D.W. (2003) Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* **33**, 646-651.
- 183 Reseland, J.E., Syversen, U., Bakke, I., Qvigstad, G., Eide, L.G., Hjertner, O., Gordeladze, J.O. & Drevon, C.A. (2001) Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* **16**, 1426-1433.
- 184 Thomas, T., Gori, F., Khosla, S., Jensen, M.D., Burguera, B. & Riggs, B.L. (1999) Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* **140**, 1630-1638.
- 185 Reseland, J.E. & Gordeladze, J.O. (2002) Role of leptin in bone growth: central player or peripheral supporter? *FEBS Lett* **528**, 40-42.
- 186 Ducy, P., Amling, M., Takeda, S., Priemel, M., Schilling, A.F., Beil, F.T., Shen, J., Vinson, C., Rueger, J.M. & Karsenty, G. (2000) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* **100**, 197-207.
- 187 Burguera, B., Hofbauer, L.C., Thomas, T., Gori, F., Evans, G.L., Khosla, S., Riggs, B.L. & Turner, R.T. (2001) Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* **142**, 3546-3553.
- 188 Holloway, W.R., Collier, F.M., Aitken, C.J., Myers, D.E., Hodge, J.M., Malakellis, M., Gough, T.J., Collier, G.R. & Nicholson, G.C. (2002) Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* **17**, 200-209.
- 189 Gregoire Nyomba, B.L., Johnson, M., Berard, L. & Murphy, L.J. (1999) Relationship between serum leptin and the insulin-like growth factor-I system in humans. *Metabolism* **48**, 840-844.
- 190 Martin, A., de Vittoris, R., David, V., Moraes, R., Begeot, M., Lafage-Proust, M.H., Alexandre, C., Vico, L. & Thomas, T. (2005) Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *Endocrinology* **146**, 3652-3659.
- 191 Cock, T.A. & Auwerx, J. (2003) Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* **362**, 1572-1574.

- 192 Pasco, J.A., Henry, M.J., Sanders, K.M., Kotowicz, M.A., Seeman, E. & Nicholson, G.C. (2004) Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* **19**, 19-24.
- 193 Reid, I.R., Gamble, G.D., Grey, A.B., Black, D.M., Ensrud, K.E., Browner, W.S. & Bauer, D.C. (2005) beta-Blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* **20**, 613-618.
- 194 Elefteriou, F., Ahn, J.D., Takeda, S., Starbuck, M., Yang, X., Liu, X., Kondo, H., Richards, W.G., Bannon, T.W., Noda, M., Clement, K., Vaisse, C. & Karsenty, G. (2005) Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* **434**, 514-520.
- 195 Takeda, S. (2005) Central control of bone remodeling. *Biochem Biophys Res Commun* **328**, 697-699.
- 196 Idris, A.I., van 't Hof, R.J., Greig, I.R., Ridge, S.A., Baker, D., Ross, R.A. & Ralston, S.H. (2005) Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med* **11**, 774-779.
- 197 Thomas, T., Burguera, B., Melton, L.J., 3rd, Atkinson, E.J., O'Fallon, W.M., Riggs, B.L. & Khosla, S. (2001) Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* **29**, 114-120.
- 198 Goulding, A. & Taylor, R.W. (1998) Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* **63**, 456-458.
- 199 Pasco, J.A., Henry, M.J., Kotowicz, M.A., Collier, G.R., Ball, M.J., Ugoni, A.M. & Nicholson, G.C. (2001) Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 1884-1887.
- 200 Yamauchi, M., Sugimoto, T., Yamaguchi, T., Nakaoka, D., Kanzawa, M., Yano, S., Ozuru, R., Sugishita, T. & Chihara, K. (2001) Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* **55**, 341-347.
- 201 Blain, H., Vuillemin, A., Guillemin, F., Durant, R., Hanesse, B., de Talance, N., Doucet, B. & Jeandel, C. (2002) Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 1030-1035.

- 202 Rauch, F., Blum, W.F., Klein, K., Allolio, B. & Schonau, E. (1998) Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* **63**, 453-455.
- 203 Odabasi, E., Ozata, M., Turan, M., Bingol, N., Yonem, A., Cakir, B., Kutlu, M. & Ozdemir, I.C. (2000) Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* **142**, 170-173.
- 204 Martini, G., Valenti, R., Giovani, S., Franci, B., Campagna, S. & Nuti, R. (2001) Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone* **28**, 113-117.
- 205 Ruhl, C.E. & Everhart, J.E. (2002) Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* **17**, 1896-1903.
- 206 Blum, M., Harris, S.S., Must, A., Naumova, E.N., Phillips, S.M., Rand, W.M. & Dawson-Hughes, B. (2003) Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int* **73**, 27-32.
- 207 Sato, M., Takeda, N., Sarui, H., Takami, R., Takami, K., Hayashi, M., Sasaki, A., Kawachi, S., Yoshino, K. & Yasuda, K. (2001) Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 5273-5276.
- 208 Raisz, L.G. (2005) Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* **353**, 164-171.
- 209 Johnell, O., Kanis, J.A., Black, D.M., Balogh, A., Poor, G., Sarkar, S., Zhou, C. & Pavo, I. (2004) Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* **19**, 764-772.
- 210 Cummings, S.R., Nevitt, M.C., Browner, W.S., Stone, K., Fox, K.M., Ensrud, K.E., Cauley, J., Black, D. & Vogt, T.M. (1995) Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* **332**, 767-773.
- 211 Schuit, S.C., van der Klift, M., Weel, A.E., de Laet, C.E., Burger, H., Seeman, E., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., van Leeuwen, J.P. & Pols, H.A. (2004) Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* **34**, 195-202.
- 212 Silman, A.J. (2003) Risk factors for Colles' fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* **14**, 213-218.

- 213 Espallargues, M., Sampietro-Colom, L., Estrada, M.D., Sola, M., del Rio, L., Setoain, J. & Granados, A. (2001) Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* **12**, 811-822.
- 214 Black, D.M., Steinbuch, M., Palermo, L., Dargent-Molina, P., Lindsay, R., Hoseyni, M.S. & Johnell, O. (2001) An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* **12**, 519-528.
- 215 Melton, L.J., 3rd, Crowson, C.S., O'Fallon, W.M., Wahner, H.W. & Riggs, B.L. (2003) Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* **18**, 312-318.
- 216 Nevitt, M.C., Cummings, S.R., Stone, K.L., Palermo, L., Black, D.M., Bauer, D.C., Genant, H.K., Hochberg, M.C., Ensrud, K.E., Hillier, T.A. & Cauley, J.A. (2005) Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* **20**, 131-140.
- 217 Lindsay, R., Silverman, S.L., Cooper, C., Hanley, D.A., Barton, I., Broy, S.B., Licata, A., Benhamou, L., Geusens, P., Flowers, K., Stracke, H. & Seeman, E. (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama* **285**, 320-323.
- 218 Siminoski, K., Jiang, G., Adachi, J.D., Hanley, D.A., Cline, G., Ioannidis, G., Hodsman, A., Josse, R.G., Kendler, D., Olszynski, W.P., Ste Marie, L.G. & Eastell, R. (2005) Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* **16**, 403-410.
- 219 Tinetti, M.E. (2003) Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* **348**, 42-49.
- 220 van Staa, T.P., Geusens, P., Pols, H.A., de Laet, C., Leufkens, H.G. & Cooper, C. (2005) A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *Qjm* **98**, 191-198.
- 221 Shahinian, V.B., Kuo, Y.F., Freeman, J.L. & Goodwin, J.S. (2005) Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* **352**, 154-164.
- 222 Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., Buzdar, A., Dowsett, M., Forbes, J.F., Hocht-Boes, G., Houghton, J., Locker, G.Y. & Tobias, J.S. (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* **365**, 60-62.

- 223 Birch, K. (2005) Female athlete triad. *Bmj* **330**, 244-246.
- 224 Miller, K.K., Grinspoon, S.K., Ciampa, J., Hier, J., Herzog, D. & Klibanski, A. (2005) Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* **165**, 561-566.
- 225 Maalouf, N.M. & Shane, E. (2005) Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 2456-2465.
- 226 Stein, E. & Shane, E. (2003) Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* **32**, 115-134, vii.
- 227 Clark, M.K., Sowers, M.F., Dekordi, F. & Nichols, S. (2003) Bone mineral density and fractures among alcohol-dependent women in treatment and in recovery. *Osteoporos Int* **14**, 396-403.
- 228 Schrager, S. (2004) Osteoporosis in women with disabilities. *J Womens Health (Larchmt)* **13**, 431-437.
- 229 Pack, A.M., Morrell, M.J., Marcus, R., Holloway, L., Flaster, E., Done, S., Randall, A., Seale, C. & Shane, E. (2005) Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* **57**, 252-257.
- 230 Gerdhem, P., Ringsberg, K.A., Obrant, K.J. & Akesson, K. (2005) Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* **16**, 1425-1431.
- 231 Melton, L.J., 3rd, Kyle, R.A., Achenbach, S.J., Oberg, A.L. & Rajkumar, S.V. (2005) Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* **20**, 487-493.
- 232 Benito, M., Gomberg, B., Wehrli, F.W., Weening, R.H., Zemel, B., Wright, A.C., Song, H.K., Cucchiara, A. & Snyder, P.J. (2003) Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 1497-1502.
- 233 Bates, D.W., Black, D.M. & Cummings, S.R. (2002) Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *Jama* **288**, 1898-1900.
- 234 Leib, E.S., Lewiecki, E.M., Binkley, N. & Hamdy, R.C. (2004) Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* **7**, 1-6.

- 235 Tannenbaum, C., Clark, J., Schwartzman, K., Wallenstein, S., Lapinski, R., Meier, D. & Luckey, M. (2002) Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 4431-4437.
- 236 Im, J.A., Lee, J.W., Lee, H.R. & Lee, D.C. (2006) Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. *Maturitas* **54**, 65-71.
- 237 Chrousos, G.P., Torpy, D.J. & Gold, P.W. (1998) Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* **129**, 229-240.
- 238 Komesaroff, P.A., Esler, M.D. & Sudhir, K. (1999) Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 606-610.
- 239 Heymsfield, S.B., Gallagher, D., Poehlman, E.T., Wolper, C., Nonas, K., Nelson, D. & Wang, Z.M. (1994) Menopausal changes in body composition and energy expenditure. *Exp Gerontol* **29**, 377-389.
- 240 Raikonen, K., Matthews, K.A., Kuller, L.H., Reiber, C. & Bunker, C.H. (1999) Anger, hostility, and visceral adipose tissue in healthy postmenopausal women. *Metabolism* **48**, 1146-1151.
- 241 Abbasi, F., Farin, H.M., Lamendola, C., McLaughlin, T., Schwartz, E.A., Reaven, G.M. & Reaven, P.D. (2006) The relationship between plasma adiponectin concentration and insulin resistance is altered in smokers. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 5002-5007.
- 242 Trujillo, M.E. & Scherer, P.E. (2005) Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* **257**, 167-175.
- 243 Shulman, G.I. (2000) Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* **106**, 171-176.
- 244 Inoue, M., Maehata, E., Yano, M., Taniyama, M. & Suzuki, S. (2005) Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* **54**, 281-286.
- 245 Altinova, A.E., Toruner, F., Bukan, N., Yasar, D.G., Akturk, M., Cakir, N. & Arslan, M. (2007) Decreased Plasma Adiponectin is Associated with Insulin Resistance and HDL Cholesterol in Overweight Subjects. *Endocr J*.

- 246 Yamamoto, Y., Hirose, H., Saito, I., Tomita, M., Taniyama, M., Matsubara, K., Okazaki, Y., Ishii, T., Nishikai, K. & Saruta, T. (2002) Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* **103**, 137-142.
- 247 Schulze, M.B., Shai, I., Rimm, E.B., Li, T., Rifai, N. & Hu, F.B. (2005) Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* **54**, 534-539.
- 248 Ronti, T., Lupattelli, G. & Mannarino, E. (2006) The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* **64**, 355-365.
- 249 Jurimae, J., Rembel, K., Jurimae, T. & Rehand, M. (2005) Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* **37**, 297-302.
- 250 Ahima, R.S., Saper, C.B., Flier, J.S. & Elmquist, J.K. (2000) Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* **21**, 263-307.
- 251 Minokoshi, Y., Kim, Y.B., Peroni, O.D., Fryer, L.G., Muller, C., Carling, D. & Kahn, B.B. (2002) Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* **415**, 339-343.
- 252 Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R.E. & Tataranni, P.A. (2001) Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 1930-1935.
- 253 Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L. & et al. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* **334**, 292-295.
- 254 Shimomura, I., Hammer, R.E., Ikemoto, S., Brown, M.S. & Goldstein, J.L. (1999) Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* **401**, 73-76.
- 255 Belanger, C., Luu-The, V., Dupont, P. & Tchernof, A. (2002) Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res* **34**, 737-745.

- 256 Schwartz, A.V., Sellmeyer, D.E., Vittinghoff, E., Palermo, L., Lecka-Czernik, B., Feingold, K.R., Strotmeyer, E.S., Resnick, H.E., Carbone, L., Beamer, B.A., Park, S.W., Lane, N.E., Harris, T.B. & Cummings, S.R. (2006) Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 3349-3354.
- 257 Kahn, S.E., Haffner, S.M., Heise, M.A., Herman, W.H., Holman, R.R., Jones, N.P., Kravitz, B.G., Lachin, J.M., O'Neill, M.C., Zinman, B. & Viberti, G. (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* **355**, 2427-2443.
- 258 Richards, J.B., Valdes, A.M., Burling, K., Perks, U.C. & Spector, T.D. (2007) Serum Adiponectin and Bone Mineral Density in Women. *J Clin Endocrinol Metab*.
- 259 Oh, K.W., Lee, W.Y., Rhee, E.J., Baek, K.H., Yoon, K.H., Kang, M.I., Yun, E.J., Park, C.Y., Ihm, S.H., Choi, M.G., Yoo, H.J. & Park, S.W. (2005) The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)* **63**, 131-138.
- 260 Huang, K.C., Cheng, W.C., Yen, R.F., Tsai, K.S., Tai, T.Y. & Yang, W.S. (2004) Lack of independent relationship between plasma adiponectin, leptin levels and bone density in nondiabetic female adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* **61**, 204-208.
- 261 Yilmazi, M., Keles, I., Aydin, G., Orkun, S., Bayram, M., Sevinc, F.C., Kisa, U. & Yetkin, I. (2005) Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr Res* **31**, 133-138.
- 262 Thomas, D.M., Hards, D.K., Rogers, S.D., Ng, K.W. & Best, J.D. (1996) Insulin receptor expression in bone. *J Bone Miner Res* **11**, 1312-1320.
- 263 Thomas, D.M., Ng, K.W. & Best, J.D. 1997. Insulin and Bone: A clinical and scientific review. *Endocrinology and Metabolism* **4**, 5-17.
- 264 Grey, A., Bolland, M., Gamble, G., Wattie, D., Horne, A., Davidson, J. & Reid, I.R. (2007) The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*.
- 265 Sharma, P.K., Bhansali, A., Sialy, R., Malhotra, S. & Pandhi, P. (2006) Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* **65**, 722-728.

- 266 Miyazaki, Y., Mahankali, A., Wajsborg, E., Bajaj, M., Mandarino, L.J. & DeFronzo, R.A. (2004) Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 4312-4319.