



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA
OSTEOKALSİN'İN DİYABET VE DİSLİPİDEMİ
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

Berna HOTİ

**DİSİPLİNERARASI KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Filiz BAKAR

ANKARA

2015

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA
OSTEOKALSİN'İN DİYABET VE DİSLİPİDEMİ
PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

Berna HOTİ

**DİSİPLİNERARASI KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Filiz BAKAR

**Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından
14B0237002 Proje Numarası İle Desteklenmiştir.**

ANKARA

2015

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Tip 2 Diyabet Hastalarında Osteokalsin’in Diyabet ve Dislipidemi Parametreleri İle İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Berna HOTİ

Tarih: 4 Aralık 2015

İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Anabilim Dalı **Yüksek Lisans Programı**
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans**
tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma Tarihi:4 Aralık 2015

Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. F. Meral TORUN
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Yrd. Doç. Dr. Filiz BAKAR
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zafer KARAER
Sağlık bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| Etik Beyan | ii |
| Kabul ve Onay | iii |
| İçindekiler | iv |
| Önsöz | v |
| Simgeler ve Kısaltmalar | vi |
| Şekiller | vii |
| Çizelgeler | viii |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 1.1.Genel Bilgiler | 5 |
| 1.2.Diabetes Mellitus | 9 |
| 1.2.1. Tanım | 9 |
| 1.2.2. Epidemiyoloji | 9 |
| 1.2.3. Tanı ve Sınıflandırma | 12 |
| 1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus | 12 |
| 1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus | 13 |
| 1.5. Adiponektin ve Diabetes Mellitus | 14 |
| 1.6. Osteokalsin ve Diyabet | 17 |
| 1.7. Diyabet ve Ateroskleroz | 19 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 21 |
| 2.1. Kullanılan Cihazlar | 23 |
| 2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler | 23 |
| 2.3. İstatistiksel analiz | 23 |
| 2.4. Deney Planı | 24 |
| 2.4.1. İnsan Plazma Osteokalsin (OT/BGP) Düzeyi Tayini | 24 |
| 2.4.2.İnsan Plazma Unkarboksile Osteokalsin (ucOC) Düzeyi Tayini | 26 |
| 2.4.3.İnsan Plazma Adiponektin (ADP) Düzeyi Tayini | 29 |
| 3.BULUGULAR | 32 |
| 4.TARTIŞMA | 42 |
| 5.SONUÇ VE ÖNERİLER | 46 |
| ÖZET | 48 |
| SUMMARY | 49 |
| KAYNAKLAR | 50 |
| EKLER | 59 |
| Ek-1. Klinik Araştırma Etik Kurul Raporu | 59 |
| ÖZGEÇMİŞ | 64 |

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının konusunu OC'nin tip 2 diyabet hastalarında dislipidemi parametreleri ile ilişkisi oluşturmaktadır. Çalışmada tip 2 diyabet hastalarının plazma örneklerinde osteokalsin, ucOC ve adiponektin düzeyleri tayin edilmiş ve elde edilen sonuçlar dislipidemi parametreleri ile karşılaştırılmıştır.

Bu tez çalışmasını oluştururken, katkı ve tavsiyelerini esirgemeyen, destek olan, belirli bir süre tez danışmanlığımı yapan çok değerli hocam Prof. Dr. Serpil NEBİOĞLU' na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, çalışmalarımda kolaylık sağlayan çok değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Filiz BAKAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince bana polikliniklerini açan ve çalışmalarına yardımcı olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyeleri ve poliklinik çalışanlarına, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili Ailem...Sizin güzelliğiniz gibi hiçbir şey yok. Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan ailem ve gerçek dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------------|---|
| ADP | Adiponektin |
| AKŞ | Açlık Kan Şekeri |
| BGP | Bone Gla Protein |
| cOC | Karboksile Osteokalsin |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| HbA_{1c} | Glukozile Hemoglobin A _{1c} |
| HDL | Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| IDF | Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| KAH | Koroner Arter Hastalığı |
| KH | Karbonhidrat |
| KMD | Kemik Mineral Dansitesi |
| KVH | Kardiyovasküler Hastalıklar |
| LDL | Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| OC | Osteokalsin |
| OT/BGP | Osteokalsin |
| T2DM | Tip 2 Diabetes Mellitus |
| TG | Trigliserid |
| TK | Total Kolesterol |
| TURDEP | Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması |
| ucOC | Unkarboksile Osteokalsin |
| VLDL | Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 2.1. OC Elisa yöntemi ile kalibrasyon eğrisi. | 26 |
| Şekil 2.2. ucOC Elisa yöntemi ile kalibrasyon eğrisi | 29 |
| Şekil 2.3. Adiponektin Elisa yöntemi ile kalibrasyon eğrisi | 31 |
| Şekil 3.1. T2DM ve kontrol gruplarına ait plazma osteokalsin düzeyleri (ng/mL) | 33 |
| Şekil 3.2. T2DM ve kontrol gruplarına ait plazma unkarboksile osteokalsin düzeyleri (µmol/mL) | 33 |
| Şekil 3.3. T2DM ve kontrol gruplarına ait plazma adiponektin düzeyleri (ng/mL) | 34 |
| Şekil 3.4. T2DM grubuna ait osteokalsin ve total kolesterol düzeyi korelasyon eğrisi. | 35 |
| Şekil 3.5. T2DM grubuna ait osteokalsin ve trigliserid düzeyi korelasyon eğrisi. | 35 |
| Şekil 3.6. T2DM grubuna ait osteokalsin ve HDL düzeyi korelasyon eğrisi. | 36 |
| Şekil 3.7. T2DM grubuna ait osteokalsin ve LDL düzeyi korelasyon eğrisi. | 36 |
| Şekil 3.8. T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve total kolesterol düzeyi korelasyon eğrisi. | 37 |
| Şekil 3.9. T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve trigliserit düzeyi korelasyon eğrisi. | 37 |
| Şekil 3.10. T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve HDL düzeyi korelasyon eğrisi. | 38 |
| Şekil 3.11. T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve LDL düzeyi korelasyon eğrisi. | 38 |
| Şekil 3.12. T2DM grubuna ait adiponektin ve total kolesterol düzeyi korelasyon eğrisi. | 39 |
| Şekil 3.13. T2DM grubuna ait adiponektin ve trigliserid düzeyi korelasyon eğrisi. | 39 |
| Şekil 3.14. T2DM grubuna ait adiponektin ve trigliserid düzeyi korelasyon eğrisi. | 40 |
| Şekil 3.15. T2DM grubuna ait adiponektin ve LDL düzeyi korelasyon eğrisi. | 40 |

ÇİZELGELER

| | |
|---|----|
| Çizelge 3.1. T2DM ve kontrol grubuna ait hastalara ait demografik veriler | 32 |
| Çizelge 3.2. T2DM ve kontrol grubu plazma osteokalsin, dekarboksile osteokalsin ve adiponektin düzeyleri | 34 |
| Çizelge 3.3. T2DM grubu korelasyon analiz sonuçları | 41 |

1.GİRİŞ

İnsülin sekresyonunun bozulduğu ya da rezistansının arttığı Diabetes Mellitus (DM), çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden, iskelet ve kemik metabolizması gibi birçok sistemi etkileyebilen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 2 DM, gerek mortalite ve morbidite hızındaki artışa, gerekse iş gücü kaybına neden olması ve ayrıca tedavi masraflarının oldukça fazla tutması nedeni ile hastalara ve topluma büyük yük getirmektedir. Diyabetik komplikasyonların ortaya çıkışını geciktirmek ya da önleyebilmek için diyabetin erken tanı ve tedavisinin çok büyük önem taşıdığı bilinmektedir.

Diyabetin, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından epidemik hastalıklar grubuna alınmasını takiben, hastalığın önlenmesine yönelik çalışmalar büyük hız kazanmıştır. 2030 yılında dünya üzerinde 400 milyondan fazla kişinin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir. TURDEP-I (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması) çalışma sonuçlarına göre, Türkiye’de 20 yaş üzeri DM prevalansının %7,2 olduğu bildirilmiştir (Satman ve ark., 2002). 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)’nın saha araştırması sonucunda Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Elde edilen bulgular, tip 2 DM hastalarının neredeyse yarısının, bu hastalığa sahip olduklarının farkında olmadıklarını göstermektedir. Günümüzde yüksek düzeylerde morbidite ve mortalite nedeni olan DM hastalığının, erken tespiti ve hastaların yaşam tarzında gerekli düzenlemelerin yapılmasının hasta ve toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Tip 2 DM hastalarında, aterosklerotik bozuklukların gelişme riskinin belirgin olarak yüksek olduğu bilinmektedir. DM hastalarının ölümcül bir koroner kalp

hastalığı geçirme risklerinin, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş olan kişilerle neredeyse aynı olduğu kabul edilmektedir. Bu artmış riskin; DM hastalarının dislipidemi, hiperglisemi ve yüksek inflamasyon profili ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Haffner ve ark., 1998). Bu mekanizmalarda, adipoz doku tarafından sentezlenen adiponektinin rol oynadığı düşünölmektedir. Adiponektin, insülinin etkinliği ve insülin direnci üzerinde modölatör rolü olan bir moleküldür ve tip 2 DM'nin önlenmesinde etkin olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca, adiponektinin antiinflamatuvar etkilerinin yanısıra (Okamoto ve ark., 2002), lipid metabolizması üzerinde de rol oynadığı; kısmen artmış HDL düzeyleri ve azalmış trigliserit düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Schulze ve ark., 2004; Özman ve ark., 2005).

Yapılan alışmalar, adipoz dokunun bir enerji deposu olmasının yanısıra, aktif bir endokrin organ olarak da rol oynadığını göstermiştir (Oğuz, 2008). Yağ hücrelerinin önceleri bilinen pasif bir hücre olduğu fikri, yerini, günlük enerji alımına bağlı olarak hacim değişkenliği gösteren ve ekstrasellöler sıvıya sitokin salgılayan bir hücre olduğu gerçeğine bırakmıştır (Schling, 2002).

DM, osteoporoz için de muhtemel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Pek çok çalışma adipoz doku, karaciğer, kemik dokusu, gonadlar, pankreas arasında bir ilişkiler ağı olduğunu ve birbirinin fonksiyonlarını regöle ettiklerine dair ipuçları vermektedir. Bu hormon ve sitokin sinyalleri ağındaki ana mediatörler kemikte osteokalsin (OC), unkarboksile osteokalsin (ucOC), ve adipoz dokuda da adiponektindir. Bu regölasyonun bozulması diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer, osteoporoz ve ateroskleroza yol açmaktadır. (Hauschka ve ark., 1989; Bernal ve ark., 2011).

Kemikten salınan OC, birçok hormonal özellikleri olan, dişlerin mine ve dentin tabakasında ve kemikte bulunan bir kalsiyum tuzu olan hidroksiapatite afinitesi olan

bir proteindir. Yapılan çalışmalar osteoblastlardaki insülin sinyalinin OC karboksilasyonunu inhibe ettiği göstermiştir (Ferron ve ark.,2010). Osteokalsin, karboksillendiği zaman (cOC) hidroksapatite afinite kazanır. Ancak OC, unkarboksile olursa (ucOC) hidroksiapatite olan afinitesi azalmaktadır.

Kemik yapımından sorumlu hücreler olan osteoblastlarda insülin reseptörlerinin, pankreasın beta hücrelerinde ise OC reseptörlerinin olduğu saptanmıştır. Kemik ve pankreas dokusu arasında kilit rolü olduğu düşünülen OC' nin üç hedef dokusu bulunduğu ileri sürülmektedir: gonadlar, pankreas ve adipoz doku. Kemik dokusunun, enerji metabolizması, insülin rezistansı, obezite, ve diyabette rol oynayan bir endokrin organ olduğu düşünülmektedir. Kemik dokusunun, iskeletin korunması, kan hücrelerinin oluşumu, kalsiyum ve fosfor homeostazisi gibi klasik bilinen etkilerinin yanısıra glukoz metabolizmasının regülasyonunu kapsayan tüm organizmayı etkileyen endokrin rolü vardır (Sheng ve ark., 2013). Yapılan araştırmalara göre ucOC, hormon gibi etki etmekte ve pankreatik beta-hücre proliferasyonunu, insülin ekspresyonunu, pankreasın beta hücrelerinde insülin yapımını, salınımını ve duyarlılığını uyarmakta, enerji tüketimini değiştirmektedir. İlk defa Lee ve ark. (2007), genetik kemirgen modellerinde kemik dokusunun enerji ve glukoz metabolizması üzerinde doğrudan etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. OC'nin kan glukoz düzeyine etkisi ile ilgili çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda OC düzeyleri ile kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Lee ve ark., 2007).

OC'nin diyabet gibi metabolik hastalıklar yanında aterosklerozla da ilişkisinin olduğuna yönelik bulgular vardır. Bilindiği gibi ateroskleroz, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Tip 2 diyabetik kişiler sadece hiperglisemik değil, aynı zamanda dislipidemiktir (Montalcini ve ark., 2004; Pennisi ve ark., 2004). Ayrıca yapılan çalışmalarda Tip 2 DM'li hastalarda düşük OC düzeyleri ateroskleroz parametrelerinin kötüye gidişi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak OC'nin aterosklerozu

nasıl etkilediği ve koroner kalp hastalıkları için bir belirteç olup olmadığı henüz bilinmemektedir (Pennisi ve ark., 2004; Kanazawa ve ark., 2009).

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve kemik dokudaki bozukluk ile bunu izleyen kemik kırılabilirliği artışı ve kırığa yatkınlık ile karakterize edilen sistemik bir iskelet hastalığıdır (Peck ve ark., 1993). Başlangıçta asemptomatik olan bu hastalık sinsi ilerleyen kemik kaybına bağlı ağırlı kırıklara neden olmaktadır. Osteoporozla ilgili vertebral kırıklar bel ve sırt ağrısı, kifoz gibi deformitelere neden olurken kalça kırığı mortalite artışına ve hastaların başkalarına bağımlı hale gelmelerine yol açabilmektedir (Davidson, 2003).

Kemik dokusu sürekli yenilenen bir dokudur. Kemik remodeling ünitesi, kemik yıkımından sorumlu osteoklastlar ve kemik yapımından sorumlu osteoblastlardan oluşmaktadır. Osteoklastlar dolaşımdaki ve kemik iliğindeki hematopoietik prekürsörlerden oluşurken, osteoblastlar adipositlerle ortak olan mezenkimal kök hücreden köken alırlar (Berner ve ark., 2004; Rosen ve Bouxsein, 2006). Kemik iliğindeki adipositler komşu hücreleri etkileyen endokrin ve parakrin faktörler salgırlar. Adipositlerden salgılanan leptin ve adiponektin gibi hormonlar ile tümör nekroz faktörü ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler kemik yenilenmesini etkileyebilmektedir.

Çalışmamızda, osteokalsin düzeylerinin tip 2 diyabet sıklığı ve /veya kardiovasküler olaylarla ilgisinin olup olmadığı, unkarboksile OC düzeyleri ile diyabet ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin, total veya karboksile OC değerlerinin ilişkisinden daha güçlü olup olmadığı araştırılmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

Günümüzde, DM ve bu hastalığa benzer risk faktörleri taşıyan diğer kronik hastalıklar ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık 8-14 milyon insanın yaşamı, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi kronik hastalıklar nedeni ile son bulunmaktadır. Yaşam şeklindeki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda özellikle tip 2 DM prevalansı hızla artmaktadır (Zimmet ve ark., 2013). Yaşam şeklindeki değişikliklerin ve fiziksel aktivitelerin azalmasının DM popülasyonundaki artışta rol oynadığı bildirilmiştir (Sekikawa ve ark., 1997). Diyabet hastalığı birçok ülkede ölüme neden olmakta, kardiyovasküler bozukluk riski yetişkin diyabetlilerde, diyabetli olmayan yaşlılarına oranla birkaç kat daha yüksek seyretmektedir.

Çeşitli ülkelerde sağlık hizmeti harcamalarının yaklaşık %3-12'sini diyabet giderleri oluşturmakta olup, DM komplikasyonlarının bireye ve topluma getirdiği maliyet oldukça yüksektir (Donovan 2002; IDF, 2003).

Diyabet, yaşam süresini beş ile on yıl arasında kısaltmaktadır (IDF, 2003). Pek çok ülkede yapılan çalışmalar, diyabetlilerde yalnızca sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile, komplikasyonların gelişmesinde %44-58 oranında risk azalması sağlanarak önlenebileceğini veya en kötümser tahminle geciktirilebileceğini göstermiştir (Pan ve ark., 1997).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, DSÖ), Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) ve diyabet ile ilgili diğer kuruluşlar diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi, diyabetli insanlara daha iyi sağlık olanaklarının sunulması, yaşam kalitelerinin yükseltilmesi ve erken ölümlerin

azaltılabilmesi için üye ülkeler ve sivil toplum örgütleri ile birlikte yoğun çaba harcamaktadırlar.

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (NHANES-III) verilerinde; diyabetli bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar oldukları ifade edilmiştir (Harris ve ark.,1998; Satman ve ark., 2002).

DM, hiperglisemi ve ona eşlik eden çok sayıda metabolik bozukluğa, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Ayrıca, tip 1 ve tip 2 DM'nin osteoporoz gelişiminde risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, DM'nin kemik mineral yoğunluğu (KMD) üzerindeki etkisi konusunda çeşitli veriler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, KMD'nin tip 1 DM'de azaldığını, tip 2 DM'de ise arttığı ya da değişmeden kaldığını gösterilmiştir. KMD'nin metabolik kontrol ve diyabet süresi ile ilişkileri incelendiğinde ise bazı çalışmalarda korelasyon saptanmış iken, bazılarında bir ilişki bulunmadığı ifade edilmiştir (TEMD, 2013).

Serum OC konsantrasyonu AKŞ ile negatif korelasyon göstermektedir, ve kontrolsüz açlık kan şekere sahip kadınlarda OC düzeyleri düşüktür (Martin ve ark., 2011). Bu bulgular nedeni ile serum OC düzeylerinin postmenapozal kadınlarda diyabet riskini göstermede yararlı olacağı ileri sürülmektedir.

Kemirgen modellerinde yapılan çalışmalarda kemik dokusu, enerji metabolizmasını, insülin rezistansını, obeziteyi, ve diyabet gelişmesini etkileyen hormon kaynağı olarak gözlenmektedir. Daha sonraki yıllarda Kong Wah ve ark. (2011) osteoblastlarda insülin sinyalinin, kemik oluşumunu artırdığını ve kemik resorpsiyonunu ve ucOC salınımını arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

Kemikten kaynaklanan ucOC'nin dolaşıma salınımının artması, ucOC'nin beta hücrelerinde insülin yapımını ve salınımını uyarmasını ve adipoz dokunun, adiponektin salgılamasını sağlayan bir hormon gibi etkimesini olanaklı kılmaktadır. Buna bağlı olarak insülin hassasiyeti artmakta, lipoliz azalmakta ve enerji tüketimi artmaktadır. Kemik-pankreas endokrin siklusu, osteoblastlarda insülin sinyalinin osteokalsin yapımını uyarması ile uyum göstermektedir. ucOC ise pankreatik insülin sekresyonunu salınımını kontrol etmektedir. ucOC, kemikleri, glukoz homeostazını regüle eden diğer regülatörlerle ilişkilendiren hormon gibi etki göstermektedir (Ferron ve ark., 2008; Fernandez-Real ve ark., 2009).

Ayrıca, ucOC'nin, insülin hassasiyeti üzerindeki etkisinden adiponektinin sorumlu olduğunu ileri sürülmektedir (Lee ve ark., 2007). İnsülin etkisinin osteoblastlarda antagonize edilmesi, kemik yapımını ve resorpsiyonunu, ayrıca karboksile ve unkarboksile OC yapımını azaltmaktadır. Sonuç olarak insülin üretimi ve adiponektin azalmaktadır. Hipoinsülinemiye bağlı olarak, hiperglisemi, yağ birikimi, insülin hassasiyetinin kaybı, lipit metabolizmasının değişmesi ve enerji tüketiminin azalması gözlenmektedir. (Foresta ve ark., 2010a; Foresta ve ark., 2010b).

Adiponektin bir adipositokindir ve insülin hassasiyeti iyi olanlarda yüksek iken, diyabette ise azalmaktadır. Adiponektin'in diyabet gelişimini de önlediği bildirilmektedir (Li ve ark., 2009). Osteoblastlarda adiponektin reseptörleri bulunmaktadır ve adiponektin sinyali OC ekspresyonunu uyarılmaktadır (Kanazawa ve ark., 2007). Adiponektin OC ekspresyonunu uyarırken, OC de adipositlerde adiponektin ekspresyonunu uyarılmaktadır. Bu bulgulara dayanarak kemik ve adipositler arasında endokrin bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir.

Serum OC ve adiponektin düzeyleri kadın ve erkekte farklı olarak saptanmıştır. Bu durumda serum OC'nin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi cinsiyete göre değişmektedir. Serum OC düzeyi kadınlarda adiponektin düzeyleri ile korelasyon içindeyken erkeklerde bu ilişki bulunamamıştır (Kanazawa ve ark., 2011). Kemirgenlerde ucOC, adiponektin aracılığı ile insülin hassasiyetini ve insülin üretimini artırmakta, glukoz toleransını ve lipit metabolizmasını regüle etmektedir. Bu nedenle diyabetin ve metabolik sendromun tedavisinde potansiyel hedef olduğu düşünülmektedir (Verena ve ark., 2012).

İnsanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre kemik ve glukoz metabolizmalarını aynı sinyal yollarının etkilediği; ancak elde edilen bulguların birbiri ile çelişebildiği görülmektedir (Kanazawa ve ark., 2011a; Kanazawa ve ark., 2011b; Ng, 2011; Inaba ve ark., 1999).

Bazı bulgulara göre tOC (Total Osteokalsin) tip 1 ve tip 2 diyabetli erkek ve kadınlarda kontrole göre anlamlı olarak yüksek çıkarken, diğerlerinde tOC, insülin rezistansı ve leptin ile negatif korelasyon, Adiponektin ile ise pozitif korelasyon göstermektedir (Inaba ve ark., 1999; Iki ve ark., 2012). Ayrıca tOC'in diyabet olmayan kişilerdeki insülin rezistansı ve glukoz metabolizması ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir. Non-diyabetik erkeklerde tOC ve insülin hassasiyeti arasında ve OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Bir çalışmaya göre ise ucOC, beta hücre fonksiyonundan sorumlu olduğu ve tip 2 DM'li erkeklerde plazma glukozu ile ilişkili iken, tip 1 DM de kontrole göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Kanazawa ve ark., 2009; Shea ve ark., 2009). OC'nin agresif otoimmün hasarda, pankreatik fonksiyonu kontrol edemediği ileri sürülmektedir (Kanazawa ve ark., 2009; Shea ve ark., 2009; Napoli ve ark., 2013).

1.2. Diabetes Mellitus

1.2.1. Tanımı

Diabetes mellitus (DM), insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat (KH), yağ ve proteinden yeterince yararlanılamayan ve devamlı tıbbi bakım gerektiren bir kronik metabolizma bozukluğudur (Grundy, 2002; Kozan ve ark., 2005).

İnsülin yetersizliği, tam ya da kısmi insülin salınımı bozukluğu veya insülin direnci gelişimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalık sırasında, retinopati, nöropati, nefropati gibi çeşitli mikrovasküler komplikasyonlar ile miyokart infarktüsü, periferik arter hastalığı gibi bazı makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir (Kozan ve ark., 2005).

1.2.2. Epidemiyoloji

Günümüzde, dünya genelinde yaklaşık 150 milyon civarında olan diyabetik hasta popülasyonunun önümüzdeki 10 yıl içerisinde bunun iki katına çıkabileceği düşünülmektedir. DM prevalansındaki artışta, genetik faktörler ile birlikte, yaşam süresinin artışı, obezite ve fiziksel aktivitedeki azalmanın önemli katkısı olduğu ifade edilmektedir.

Tip 2 DM prevalansının ülkelere göre dağılımı incelendiğinde, Pasifik adalarında yüksek düzeyde iken, Hindistan ve ABD’de orta, Rusya ve Çin’de düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır (Satman, 2001; Shaw ve Zimmet, 2002). IDF’nin verilerine göre, Avrupa’daki yetişkin (20-79 yaş) popülasyonda diyabet prevalansının 2010 yılı itibarı ile % 8,5 olduğu bildirilmiştir ve bu değer 2030 yılında yaklaşık olarak yetişkin popülasyonunun %10’u oranında artacağı öngörülmektedir (IDF, 2009).

Türkiye’deki duruma baktığımızda, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2007 yılı rakamlarına göre, 2.85 milyon üzerinde tip 2 DM hastası ve yaklaşık 2.6 milyon bozulmuş glukoz toleranslı hasta bulunduğu saptanmıştır. Türkiye’deki diyabet hastalarının yaklaşık %32’sinin hastalığının farkında olmadıkları ortaya konulmuştur. Çalışma verilerine göre, DM’nin kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık görüldüğü, ve diyabet gelişme riskinin yaşlılık, obezite, hipertansiyon, ailede diyabet geçmişi, eğitim düzeyi, gelir durumu ve yaşam şekli ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. TURDEP-I sonuçları, DSÖ ve IDF tahminleri ile birlikte değerlendirildiğinde Türkiye’de diyabet prevalansının artacağı düşünülmektedir (IDF, 2009; Roglic ve ark., 2005). TURDEP-II çalışması’na göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Tanımlanmış diyabet popülasyonu (%55) ve yeni diyabet tanısı almış popülasyon (%45) oranının birbirine yakın olduğu saptanmıştır. Diyabet sıklığı açısından kadın ve erkekler popülasyonu arasında anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir (Satman, 2010).

Diyabet, kardiyovasküler bozukluklar ya da kanser gibi kronik hastalıklar nedeni ile yılda yaklaşık 14 milyon insan yaşamını yitirmektedir. Tip 2 diyabetik kişilerin sadece hiperglisemik değil aynı zamanda dislipidemik oldukları bilinmektedir ve koroner arter hastalığının (KAH) gelişmiş ülkelerdeki en sık ölüm nedeni dislipidemi olarak görülmektedir. Son 40 yıla yapılan çalışmalar dislipideminin morbidite, mortalite ve medikal giderler açısından giderek artan bir yük haline geldiğini ortaya koymaktadır. DSÖ, dislipideminin büyük koroner arter

hastalarının yarısından fazlasıyla ve yılda 4 milyondan fazla ölümlle ilişkili olduğunu belirtmektedir (WHO, 2002).

Tüm bu veriler göz önünde tutulduğunda, önemli bir halk sağlığı sorunu olan dislipidemi epidemiyolojisi önem kazanmaktadır. Dislipidemi prevalansı ülkeye, etnik yapıya, genetik faktörlere, ekonomik faktörlere göre farklılık göstermektedir. Yaşam tarzı ve diyet değişikliklerinin de etkili olduğu gösterilmiştir (Erem ve ark., 2008). Dislipidemi prevalansı yaşla birlikte artmakta ve dünyada 40 – 60 yaşları arasında belirgin artış göstermektedir (Erem ve ark., 2008).

Türkiye’de kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların prevalansı ve ölüm riski dünya ortalamasının üzerindedir ve 20 yaş üstü ölümlerin %42’si kardiyovasküler, %11’i serebrovasküler nedenlere bağlı oluşmaktadır (Kavey ve ark., 2011). Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde yapılan araştırmalarda, Türk halkının normal veya normale yakın total kolesterol seviyesine rağmen dünyada en düşük HDL–kolesterol ortalamalarından birine sahip olduğu gösterilmiştir. Ortalama HDL–kolesterol düzeylerinin batıdaki ülkelere oranla 10–15 mg/dL düşük olduğu gösterilmiştir (Thom ve ark., 2006).

Türkiye’de yapılan TURDEP çalışmasında tip 2 DM prevalansının %7,2 olduğu, 2000 yılı nüfus sayısına göre 4,9 milyon diyabetli hasta olduğu tespit edilmiştir. Türkiye’de Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) %6,7 olarak bildirilmektedir. Türkiye’de kayıtlı 2,6 milyon diyabetli, 1,6 milyon prediyabetli hasta bulunmaktadır. Bu sonuca göre hastaların 1/3’ü diyabetli olduklarını bilmemektedirler (Satman ve ark., 2002; Reaven ve Strom 2003).

1.2.3. Tanı ve Sınıflandırma

Glukoz metabolizmasının ve diyabetin tanı ve sınıflandırılmasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Öncelikle 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tanı ve tedavi kriterlerini yayınlamış, ardından da 1999 yılında DSÖ bu kriterleri bir takım değişikliklerle kabul etmiştir. Sonrasında, 2003 yılında bozulmuş açlık kan glukozu tanısı için ADA tarafından revizyon yapılmıştır. DSÖ ve IDF tarafından 2006 yılı sonrasında yayınlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD, European Association for the Study of Diabetes) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarına 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (TEMD, 2013).

1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus

Geçmişte “insüline bağımlı diyabet”, “juvenil diyabet”, “çocukluk çağında başlayan diyabet” veya “tip I diyabet” olarak da adlandırılan bu hastalıkta insülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün kaynaklı harabiyetine bağlı olarak mutlak insülin eksikliği bulunmaktadır. Bu hastalarda günlük enjeksiyonlarla insülin eksikliğinin telafi edilmesi gereklidir. Tip 1 diyabet, bu hastalığa genetik yatkınlığı olan kişilerde genellikle enfeksiyon, stres veya travma gibi bir olay sonrasında tetiklenmektedir. Diyabet hastalarının %5-10’unun tip 1 diyabetli olduğu bildirilmiştir. (WHO, 1985; Harris ve ark., 1998).

Tanı sırasında hastaların ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, sürekli açlık hissi, kilo kaybı, bulanık görme, yorgunluk ve halsizlik gibi yakınmaları vardır. Bu yakınmalar çoğunlukla son birkaç gün ya da birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Son yıllara dek diyabetin bu tipi yalnızca çocuklarda görülmekte iken günümüzde yetişkin yaşlarda da görülmeye başlamıştır.

1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus

Geçmişte “insüline bağımlı olmayan diyabet”, “erişkin diyabet” veya “tip II diyabet” olarak da isimlendirilen hastalık, en yaygın görülen diyabet formudur. Dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90’dan fazlasını tip 2 diyabet oluşturmaktadır (WHO, 1985; Harris ve ark., 1998). Tip 2 diyabet genellikle obezite ve fiziksel inaktiviteye bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın temelinde, genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur (IDF, 2003). Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10’u tip 2 diyabetlidir (WHO, 1985; Harris ve ark.,1998). Semptomlar tip 1 diyabete benzemekle birlikte daha hafiftir. Bu nedenle hastalık gerçek başlangıcından yıllar sonra (ortalama 5 yıl sonra) fark edilmekte, hatta bazen komplikasyonları nedeniyle tanı konulabilmektedir. Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır ve yaşlanma ile sıklığı artmaktadır.

Tip 2 diyabete yakalanma riski yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği nedeni ile artmaktadır. Daha sık olarak daha önce gestasyonel diyabet epizodu geçirmiş kadınlarda ve hipertansif veya dislipidemik kişilerde görülmekte ve sıklığı çeşitli ırklarda ve bunların alt gruplarında büyük değişiklikler göstermektedir.

Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu tip 2 DM'nin patogeneğinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz netlik kazanmamıştır.

Tip 2 DM, obezite ile de çok yakın ilişkilidir. Obezite'nin, insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen, obezite olmadan da Tip 2 DM gelişebilmektedir. Bu yüzden obez ve obez olmayan Tip 2 DM ayrımı etiyolojik bir farklılık oluşturmaktadır. Buna göre obez Tip 2 DM' de insülin direnci daha önemli iken (Reaven ve ark., 1989), obez olmayan Tip 2 DM'te insülin sekresyon bozukluğu ön plana çıkmaktadır (Johns, 1995).

Sonuç olarak, Tip 2 DM'nin fizyopatolojisi incelendiğinde, insülin direncinde artış ve insülin sekresyonunda azalmaya bağlı olduğu açıkça anlaşılmaktadır.

1.5. Adiponektin ve Diabetes Mellitus

Yağ dokusu tarafından sentezlenen bir polipeptid olan adiponektin, kollajen benzeri bir polipeptid yapısındadır. Antiaterojenik ve antiinflamatuvar özelliği bulunan adiponektin, yağ depolanması üzerine negatif feedback mekanizmaya sahiptir (Fernandez-Real ve ark., 2003; Masaki ve ark., 2004).

Adipokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır (Valsamakis ve ark., 2004). Bu yönleriyle adipokinler enerji dengesinin korunmasıyla ilişkili olup obezite ve beraberinde görülen rahatsızlıkların tedavileri açısından potansiyel hedef moleküllerdir (Polson ve Thompson, 2004).

Tip 2 DM patogenezinde, pankreatik β hücrelerinden insülin salınımının bozuk olması ya da salınan insüline periferik dokularda direnç gelişmesi durumu önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci, normalde insüline cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolağında yetersizlik olması durumudur ve tip 2 DM'nin esas özelliğidir. İnsülin direncinin, obezite, tip 2 DM, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Gedik, 2004). Adiponektin, ailesel hiperlipidemi patogenezinde yer almakta olup, kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynamaktadır (Stejskal ve ark., 2003; Gedik, 2004).

Adiponektin dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipoz proteindir. Dolaşımdaki total plazma protein düzeyi 5-30 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişmekte olup, adiponektin bu proteinlerin % 0,01'ini oluşturmaktadır (Stefan ve Stumvoll, 2004). Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, beden kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Matsubara,2002; Meier ve Gressner, 2004).

Kilo verdikçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde plazma adiponektin konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (Meier ve Gressner, 2004). Adiponektin konsantrasyonunun, insülin direnci ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi durumlarında normalden daha düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (Matsubara, 2002; Meier ve Gressner, 2004).

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltmakta, kan glikozu ve serbest yağ asitleri düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca kasta trigliserid üretimini azaltırken, yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını arttırmaktadır. Adiponektinin sentez ve sekresyonunun, aşırı kalori alımında ve leptin yetmezliğinde azaldığı bildirilmiştir (Ryo, 2004).

Adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynamaktadır (Stefan ve Stumvoll, 2004). İnsülin duyarlılaşmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan bir *invivo* çalışmada adiponektinin etkisinin en çok karaciğer üzerine olduğu gösterilmiştir (Combs, 2001).

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeylerinin tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Matsuzawa, 2003). Adiponektinin hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiş ve hipertansif olan kişilerde normotansiflere göre daha düşük konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır (Adamczak, 2000).

Adiponektinin antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik özellikleri de bulunmaktadır. Artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin seviyesi ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Adiponektinin endotel hücrelere doğrudan etki göstererek antiaterojenik rol oynadığı ileri sürülmüştür (Putz ve ark., 2004).

Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü ilaçların kullanımına bağlı olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme olduğu gözlenmiştir (Yang ve ark. 2002). Tip 2 diyabette glimepid kullanımının da adiponektin düzeylerinde artış yaptığı tespit edilmiştir (Tsunekawa ve ark., 2003). Metforminin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilemediği bildirilmiştir (Philips ve ark., 2003).

1.6. Osteokalsin ve Diyabet

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından salınan osteoblasta özgü proteinlerden birisidir. Yakın bir zamana kadar sadece kemik yapımında rol oynadığı düşünülen osteokalsinin, son zamanlarda insulin duyarlılığını ve pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırdığına dair bilgiler yayınlanmıştır. Tip 2 DM hastalarında serum osteokalsin düzeyi, tip 2 DM'si olmayanlara göre daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Tip 1 DM'de mikrovasküler komplikasyonlar ile osteokalsin düzeyi arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (Yoshizawa, 2011).

Osteokalsin, üç glutamik asid kalıntısından oluşmaktadır. Karboksilasyon, osteokalsinin kalsiyum ve mineral bağlama özelliğinden sorumludur. İşlevi çok açık olmasa da, osteoklastların kemik yıkım bölgelerine toplanmasının artırılması, mineralizasyon hızının ayarlanması ve mineral kristallerinin son şekillerinin oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Kemikte bulunan diğer kollajen dışı proteinler de kalsiyum ve minerallerin matrikse bağlanmasında önemlidir.

Osteokalsin, diğer adıyla GLA proteini (Bone Gla Protein, BGP), kemik matriksini oluşturan non-kollajen bir proteindir. Osteokalsin kemik ve dentin dokusunda bulunan, sadece osteoblastlar tarafından yapılan ve translayon sonrası içerdiği dört glutamattan üçünün karboksillendiği ve böylece hidroksiapatite afinite kazanan bir proteindir (cOC).

Ancak eğer osteokalsin unkarboksile olursa hidroksiapatite olan afinitesi azalmakta ve böylece sirkülasyona daha kolay girmektedir. Yapılan araştırmalara göre cOC' in kemikte depolandığı, ucOC'nin ise pankreas ve adipoz dokuda etkili olduğu ileri sürülmektedir. İlk defa 2007 yılında Lee ve ark., genetik kemirgen

modellerinde kemik dokusunun enerji metabolizması üzerinde doğrudan etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Hauschka ve ark., 1989; José Rafae ve ark., 2011).

Vitamin K'ya bağlı karboksilasyonu ile 17, 21 ve 24. pozisyonlardaki glutamat kalıntılarından γ -karboksiglutamik asit (Gla) artıkları oluşmaktadır. Bu modifikasyon konformasyonel değişime neden olur, proteinin α - halkasal yapıları daha kararlı hale gelir. Bu yapı kalsiyum ve hidroksiapatit için yüksek afinite sağlar (Elçi, 2004). Osteokalsin sentezi 1,25-OH Vitamin D₃ ile uyarılır. Serum OC değerinin pubertedeki hızlı iskelet büyümesi ile ilişkisi kuvvetlidir. OC'nin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte negatif feedback mekanizması ile kemiğin yeniden yapılandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir (Tekin ve ark., 2005).

Osteokalsin'in kan glukozu üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda osteokalsin düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Osteokalsin düzeyi yükseldikçe açlık kan şekerinin ve HbA_{1c} nin düştüğü gözlenmektedir. Osteokalsin düzeyleri glukoz ve HbA_{1c} ile ters ilişki göstermektedir (Bao ve ark., 2011).

Son yıllarda kemik yoğunluğunu oldukça iyi belirleyen metodların uygulamaya girmesiyle diabetes mellitus ile osteoporoz arasındaki ilişkisi daha doğru temellere oturtulmuştur (Singer, 2001; Lorenz ve ark., 2007). Diabetes mellitusla oluşan kemik kaybını açıklamak üzere diyabette osteoporoz yapabilecek faktörler araştırılmıştır. Bu araştırmalar hem in vitro hem de in vivo düzeyinde yapılmış ve çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçlara göre diyabet hastalarında; vasküler ve nöropatik mekanizmalar, insülin yetmezliği, hiperglisemi ile eşlik eden anormal sitokin salınımı, adipokin üretimi ve yüksek oranda glikozilasyon ürünlerinin artışı, anormal olan kalsiyum ve D vitamini metabolizması, insülinin ve insülin benzeri büyüme faktörü I'in etkisi ile kemik formasyonunun bozulduğu, kemik kalitesinin azalması ile mikro-makro yapılanmasının bozulduğu düşünülmektedir (Lorenz ve ark., 2007).

Van Daele ve arkadaşlarının çalışmasında (1995), Tip 2 DM tanısı konmuş 243 erkek ve 335 kadın hastada Tip 2 DM ile KMD arasındaki ilişki araştırılmış ve hem kadın hem de erkek Tip 2 DM'li hastalarda KMD'nin normal glukoz toleransı olanlara oranla daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar ise, Tip 2 DM'li hastalarda KMD'nin normal olduğunu belirtmişlerdir (Barrett-Connor ve Holbrook, 1992; Sosa ve ark., 1996)

Tip 1 diyabetik olgularda yapılan çoğu çalışmanın sonucu kemik mineral dansitesinde azalma olduğu yönündedir. Değişiklik, genellikle osteopeni düzeyindedir. Kemik mineral kaybı çoğunlukla ilk 5 yıl içinde yavaş yavaş gelişmekte iken daha sonra belirgin değişiklik gözlenmemektedir. Kemik mineral kaybının ciddiyetinin, glukozüri, açlık kan şekeri, glikozile Hb (HbA_{1c}) düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Biberoğlu, 1998).

1.7. Diyabet ve Ateroskleroz

Diyabet ve lipid anomalileri sadece hiperglisemi ile değil aynı zamanda insülin direnci ile de ilişkilidir. Tip 2 diyabetik hastaların LDL seviyeleri normal olabilmektedir; ancak, hastalarda yüksek VLDL ve TG seviyeleri ile düşük HDL seviyeleri gözlenmektedir.

Tip 2 DM'li hastalarda dislipidemi çok yaygın olarak görülmektedir. Dislipidemi tanı anında veya prediyabetik dönemde dahi var olan bir durumdur. Ayrıca rutin kan şekeri düşürülmesine yönelik tedaviye rağmen varlığını sürdürmektedir.

Tip 2 DM temel olarak erken başlangıçlı ve şiddetli ateroskleroz ile ve sekonder olarak da kardiyovasküler olaylar açısından belirgin bir risk artışı ile karakterizedir. Tip 2 DM'nin hem kadınlarda hem de erkeklerde kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (McGill ve McMahan, 1998; Wilson ve ark., 1998).

Diyabetik bireylerde kardiyovasküler hastalıklar 2-4 kat daha sık görülmektedir ve diyabetik bireylerin yaklaşık %65'i kardiyovasküler olaylardan ölmektedir (Grundy ve ark., 1999). DM'li bireylerde koroner arter hastalığı riskinin artması kısmen diyabette görülen lipoprotein anomalileri ile açıklanmaktadır (ADA, 2004b).

Diyabetik hastaların yaklaşık %70-97'sinde bir veya daha fazla lipit bozukluğu olduğu bildirilmiştir (ADA, 2004a). Diyabette, TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve VLDL kolesterol yoğunluğu oranında artışla karakterize, birbirleriyle ilişkili bir lipit ve lipoprotein metabolizması bozukluğu görülmektedir (ADA, 2004c).

Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir. Hiperglisemik ortamda glikozillenmesi artmış olan küçük yoğun LDL, karaciğerde normal LDL reseptörüne bağlanıp hem kendi klirensini sağlaması hem de karaciğer içinde endojen kolesterol sentezinin inhibisyonunu sağlama fonksiyonlarını büyük ölçüde kaybetmektedir. (NCEP ATP III, 2001).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu proje çalışmasında, glisemik değerleri kontrol altında olan hasta grubu olarak Amerikan Diyabet Birliğinin kabul ettiği değerler olan HbA_{1c} düzeyinin %7.0 nin altında olması, kontrol sağlanamamış hasta grubu olarak ise HbA_{1c} değerlerinin %7.0 nin üzerinde olması kabul edilmiştir (TEMD, 2013), ve her iki grup için toplan 102 hastaya ait kan örnekleri toplanmıştır. Kontrol grubu olarak da 65 sağlıklı gönüllüden kan örnekleri toplanmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarından toplanan kan örneklerinden plazma izolasyonu yapılmış ve karboksile ve unkarboksile osteokalsin, adiponektin düzeyleri Elisa yöntemi ile saptanmıştır.

Araştırma, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yürütülmüş olup, hastaların diyabet ve dislipidemi parametreleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda ölçülmüştür.

Diyabet hastalığının takibinde Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde rutin kontroller için laboratuvara verilen kandan bir miktarı tarafımızdan alınarak bu plazma örneklerinde karboksile ve unkarboksile osteokalsin ile adiponektin düzeylerine bakılmıştır.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri;

- Tip 2 DM hastaları
- Hastaların ne zaman diyabet tanısı aldığı
- Yaş faktörü

- Kadın hastalarda menapoz öncesi ve sonrası
- Kadın/erkek hastalar
- Araştırmaya katılacak hasta sayısı
- Başka kronik hastalık tanısı alıp almadığı

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- Antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalar
- Thiazolidinedione grubu ilaç kullanan hastalar
- Ciddi karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (ALT-AST normalin 3 katından yüksek ve Evre 5 KBH)
- Gestasyonel DM

Anket formları ile hastaların sigara ve alkol içme alışkanlıkları, kronik hastalıkları, dislipidemi öyküsünün olup olmadığı, günlük fiziksel aktivite alışkanlığı ve obezite düzeyi değerlendirilmiştir.

Hastaların kronik hastalıklarının varlığında kullandıkları ilaç/ilaçların dışında akut hastalıklar için kullanılan ilaçlar, bitkisel ürünler ve gıda takviyeleri ile olan etkileşimlerde değerlendirilmiş hastalara tedavileri konusunda eğitilmiştir.

Çalışmada hastalardan diyabet ve dislipidemi parametreleri, antropometrik ölçümler dışında herhangi bir işlem talep edilmemiştir. Değerlendirmede incelenen kan sonuçları ve hastalar tarafından doldurulan form bilgileri kullanılmıştır.

2.1. Kullanılan Cihazlar

- Hassas Terazı (Shimadzu),
- Vorteks (Heidolph),
- Derin Dondurucu (- 80°C) (Sanyo),
- Soğutmalı Santrifüj (Sigma),
- Shaker (Biosan),
- Etüv (ThermoScientific),
- Spektrofotometre (ThermoScientific).

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- İnsan plazması,
- Human Osteocalcin/Bone gla protein (OT/BGP) Elisa Kit (SunRedBio),
- Human Uncarboxylated Osteocalcin (UCOC) Elisa Kit (SunRedBio),
- Human Adiponectin (ADP) Elisa Kit (SunRedBio),

2.3. İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değeriendirmeleri, SPSS 20.0 programı ile Student-t testi kullanılarak gerçekleştirilmiş, dislipidemi parametreleri arasında değışimler pearson korelasyon analizi ile değeriendirilmiştir

2.4. Deney Planı

Bu çalışmada Tip 2 diyabeti olan, glisemik değerleri kontrol altında olan hastalar ile kontrolü sağlanamamış hasta plazma örneklerinde, kemik yapım ve yıkım ürünlerinden karboksile ve unkarboksile osteokalsin, adiponektin düzeyleri ölçülmüş ve dislipidemi parametreleri ile karşılaştırılması sağlanmıştır.

2.4.1. İnsan Plazma Osteokalsin (OT/BGP) Düzeyi Tayini

Bu amaçla, Human Osteocalcin/Bone gla protein (OT/BGP)Elisa Kiti kullanılmıştır.

Bu kitler İnsan serumu, kan plazması ve diğer biyolojik sıvı numunesi içinde. Osteokalsin/Kemik gla proteinin düzeyini saptamak amacı ile kullanılmaktadır.

Yöntemin Prensibi:

İnsan Osteokalsin seviyelerini analiz etmek için sandviç ELISA tekniği kullanılmaktadır. Plak yüzeyi osteokalsin spesifik monoklonal antikor ile kaplıdır. Plazma/serum örneği kuyucuklara eklenir ve edilir. Sonrasında, immün kompleks oluşturmak için biotin ile işaretlenmiş antikorlar eklenerek Streptavidin-HRP ile birleşmesi sağlanır. İnkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Kromojen substratlar eklenerek, kolorimetrik mavi renk oluşumu sağlanır. Stop solüsyon ilavesi ile reaksiyon durdurulur. Konsantrasyona bağlı olarak renk şiddeti değişiklik göstermektedir.

Kit içeriği:

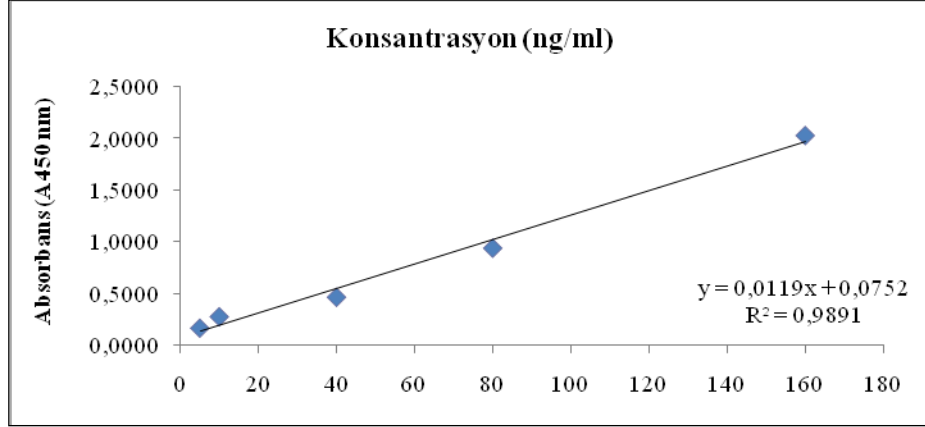
| | |
|---------------------------|-----------------|
| Standart (160 ng/mL) | 0.5 mL |
| Standart dilüent | 3 mL |
| MikroELISA plakası | 12 kuyu x 8 tüp |
| Streptavidin-HRP reaktifi | 6 mL |
| 30 x yıkama solüsyonu | 20 ml |
| Biotin-işaretli antikor | 1 mL |
| Kromojen çözeltisi A | 6 mL |
| Kromojen çözeltisi B | 6 mL |
| Stop solüsyonu | 6 mL |
| Kullanım talimatı | 1 |
| Kapama membranları | 2 |
| Sızdırmaz torba | 1 |

Yöntemin protokolü:**• Standart çözeltilerin hazırlanması:**

| | | |
|----------|----------------|---|
| 80 ng/mL | Standart No. 5 | 120 µL orijinal standart + 120 µL standart solüsyon |
| 40 ng/mL | Standart No.4 | 120 µL Standart No.5 + 120 µL standart solüsyon |
| 20 ng/mL | Standart No. 3 | 120 µL Standart No.4 + 120 µL standart solüsyon |
| 10 ng/mL | Standart No. 2 | 120 µL Standart No.3 + 120 µL standart solüsyon |
| 5 ng/mL | Standart No. 1 | 120 µL Standart No.2 + 120 µL standart solüsyon |

- Standart ve örnekler için gerekli kuyucuk sayısı belirlendi.
- Kõr kuyucuklarına sadece kromojen A, B ve ve stop solüsyonu eklendi.
- Standart kuyucuklara 50 µL Standart ve 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.
- Örnek kuyucuklarına, 40 µL plazma ve 10 µL antikor eklendi, daha sonra 50 µL Streptavidin-HRP eklenerek plağın üzeri adhesive film ile kapatıldı ve 60 dk. boyunca 37°C inkübe edildi.
- İnkübasyon işleminin ardından, kuyucuklar, yıkama çözeltisi ile 5 kere yıkandı.
- Kuyucuklara 50 µL kromojen A ve 50 µL kromojen B dolüsyonu eklendi ve karanlıkta 10 dk inkübe edildi.

- Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.
- Kuyucuklardaki renk şiddeti, 450 nmdalga boyunda mikroplak okuyuculu spektrofotometrede okundu ve sonuçlar hesaplanarak standart grafiği hazırlandı.



Şekil 2.1. OC Elisa yöntemi ile kalibrasyon eğrisi.

2.4.2. İnsan Plazma Unkarboksile Osteokalsin (uCOC) Düzeyi Tayini

Bu amaçla, Human Uncarboxylated Osteocalcin (ucOC) Elisa Kiti kullanılmıştır.

Bu kitler İnsan serumu, kan plazması ve diğer biyolojik sıvı numunesi içinde unkarboksile Osteokalsin proteinin düzeyini saptamak amacı ile kullanılmaktadır.

Yöntemin Prensibi:

İnsan unkarboksileosteokalsin seviyelerini analiz etmek için sandviç ELISA tekniği kullanılmaktadır. Plak yüzeyi unkarboksile-osteokalsin'e spesifik monoklonal antikor ile kaplıdır. Plazma/serum örneği kuyucuklara eklenir ve edilir. Sonrasında, immün kompleks oluşturmak için biotin ile işaretlenmiş antikorlar eklenerek Streptavidin-HRP ile birleşmesi sağlanır. İnkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Kromojensubstratlar eklenerek, kolorimetrik mavi renk oluşumu sağlanır. Stop solüsyon ilavesi ile reaksiyon durdurulur. Konsantrasyona bağlı olarak renk şiddeti değişiklik göstermektedir.

Kit içeriği:

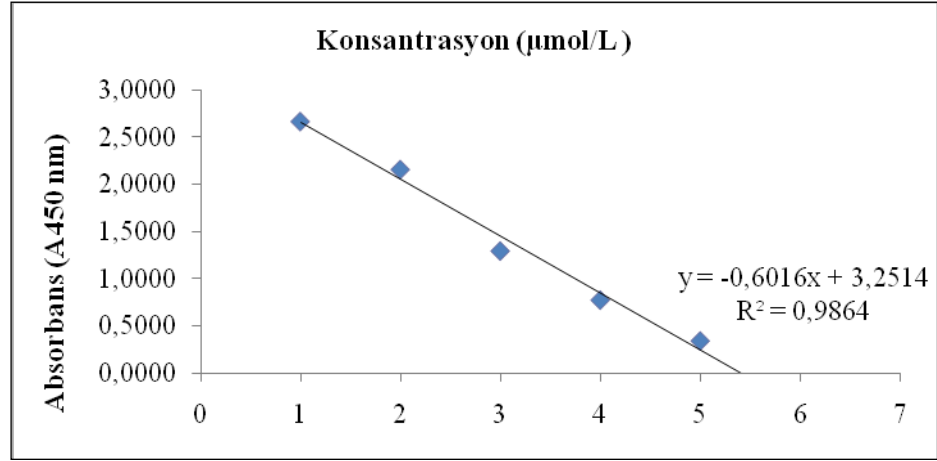
| | |
|---------------------------|-----------------|
| Standart (2000umol/L) | 0.5 mL |
| Standart dilüent | 3 mL |
| MikroELISA plakası | 12 kuyu x 8 tüp |
| Streptavidin-HRP reaktifi | 6 mL |
| 30 x yıkama solüsyonu | 20 ml |
| Biotin-işaretli antikor | 1 mL |
| Kromojen çözeltisi A | 6 mL |
| Kromojen çözeltisi B | 6 mL |
| Stop solüsyonu | 6 mL |
| Kullanım talimatı | 1 |
| Kapama membranları | 2 |
| Sızdırmaz torba | 1 |

Yöntemin Protokolü:

- **Standart çözeltilerin hazırlanması**

| | | |
|-------------|----------------|---|
| 1000 µmol/L | Standart No. 5 | 120 µL orijinal standart + 120 µL standart solüsyon |
| 500 µmol/L | Standart No.4 | 120 µL Standart No.5 + 120 µL standart solüsyon |
| 250 µmol/L | Standart No. 3 | 120 µL Standart No.4 + 120 µL standart solüsyon |
| 125 µmol/L | Standart No. 2 | 120 µL Standart No.3 + 120 µL standart solüsyon |
| 62.5 µmol/L | Standart No. 1 | 120 µL Standart No.2 + 120 µL standart solüsyon |

- Standart ve örnekler için gerekli kuyucuk sayısı belirlendi.
- Kör kuyucuklarına sadece kromojen A, B ve ve stop solüsyonu eklendi.
- Standart kuyucuklara 50 µL Standart ve 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.
- Örnek kuyucuklarına, 40 µL plazma ve 10 µL antikor eklendi, daha sonra 50 µL Streptavidin-HRP eklenerek plağın üzeri adhesive film ile kapatıldı ve 60 dk. boyunca 37°C inkübe edildi.
- İnkübasyon işleminin ardından, kuyucuklar, yıkama çözeltisi ile 5 kere yıkandı.
- Kuyucuklara 50 µL kromojen A ve 50 µL kromojen B dolüsyonu eklendi ve karanlıkta 10 dk inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.
- Kuyucuklardaki renk şiddeti, 450 nm dalga boyunda mikropalak okuyuculu spektrofotometrede okundu ve sonuçlar hesaplanarak standart grafiği hazırlandı.



Şekil 2.2. ucOC Elisa yöntemi ile kalibrasyon eğrisi

2.4.3. İnsan Plazma Adiponektin (ADP) Düzeyi Tayini

Bu amaçla, Human Adiponectin (ADP) Elisa Kiti kullanılmıştır.

Bu kitler insan serumu, kan plazması ve diğer biyolojik sıvı numunesi içinde adiponektin düzeyini saptamak amacı ile kullanılmaktadır.

Yöntemin Prensipleri:

İnsan adiponektin seviyelerini analiz etmek için sandwich ELISA tekniği kullanılmaktadır. Plak yüzeyi adiponektin'e spesifik monoklonal antikor ile kaplıdır. Plazma/serum örneği kuyucuklara eklenir ve edilir. Sonrasında, immün kompleks oluşturmak için biotin ile işaretlenmiş antikorlar eklenerek Streptavidin-HRP ile birleşmesi sağlanır. İnkübasyon ve yıkama sonrasında bağlanmamış enzimler uzaklaştırılır. Kromojensubstratlar eklenerek,

kolorimetrik mavi renk oluşumu sağlanır. Stop solüsyon ilavesi ile reaksiyon durdurulur. Konsantrasyona bağlı olarak renk şiddeti değişiklik göstermektedir.

Kit içeriği:

| | |
|---------------------------|-----------------|
| Standart (64 mg/L) | 0.5 mL |
| Standart dilüent | 3 mL |
| MikroELISA plakası | 12 kuyu x 8 tüp |
| Streptavidin-HRP reaktifi | 6 mL |
| 30 x yıkama solüsyonu | 20 ml |
| Biotin-işaretli antikor | 1 mL |
| Kromojen çözeltisi A | 6 mL |
| Kromojen çözeltisi B | 6 mL |
| Stop solüsyonu | 6 mL |
| Kullanım talimatı | 1 |
| Kapama memranları | 2 |
| Sızdırmaz torba | 1 |

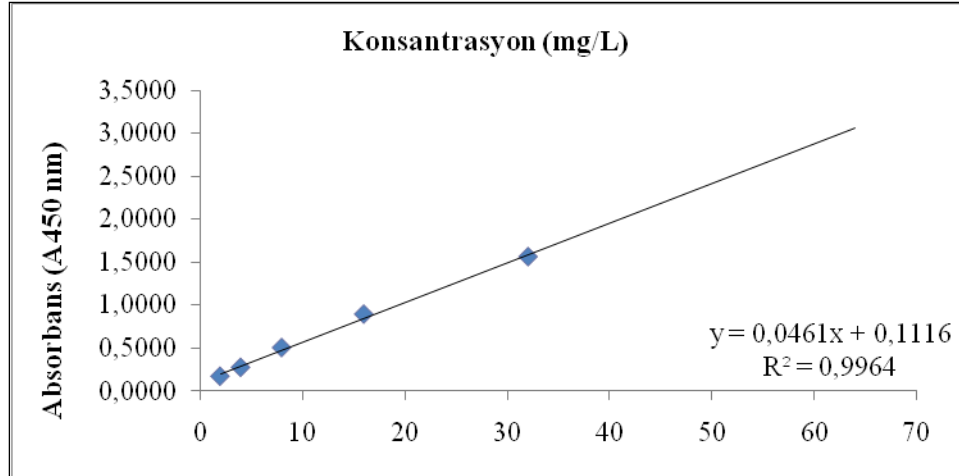
Yöntemin protokolü:

• Standart çözeltilerin hazırlanması:

| | | |
|---------|----------------|---|
| 32 mg/L | Standart No. 5 | 120 µL orijinal standart + 120 µL standart solüsyon |
| 16 mg/L | Standart No.4 | 120 µL Standart No.5 + 120 µL standart solüsyon |
| 8 mg/L | Standart No. 3 | 120 µL Standart No.4 + 120 µL standart solüsyon |
| 4 mg/L | Standart No. 2 | 120 µL Standart No.3 + 120 µL standart solüsyon |
| 2 mg/L | Standart No. 1 | 120 µL Standart No.2 + 120 µL standart solüsyon |

- Standart ve örnekler için gerekli kuyucuk sayısı belirlendi.
- Kör kuyucuklarına sadece kromojen A, B ve ve stop solüsyonu eklendi.
- Standart kuyucuklara 50 µL Standart ve 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.

- Örnek kuyucuklarına, 40 µL plazma ve 10 µL antikor eklendi, daha sonra 50 µL Streptavidin-HRP eklenerek plağın üzeri adhesive film ile kapatıldı ve 60 dk. boyunca 37°C inkübe edildi.
- İnkübasyon işleminin ardından, kuyucuklar, yıkama çözeltisi ile 5 kere yıkandı.
- Kuyucuklara 50 µL kromojen A ve 50 µL kromojen B dolüsyonu eklendi ve karanlıkta 10 dk inkübe edildi.
- Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.
- Kuyucuklardaki renk şiddeti, 450 nm dalga boyunda mikropalak okuyuculu spektrofotometrede okundu ve sonuçlar hesaplanarak standart grafiği hazırlandı.



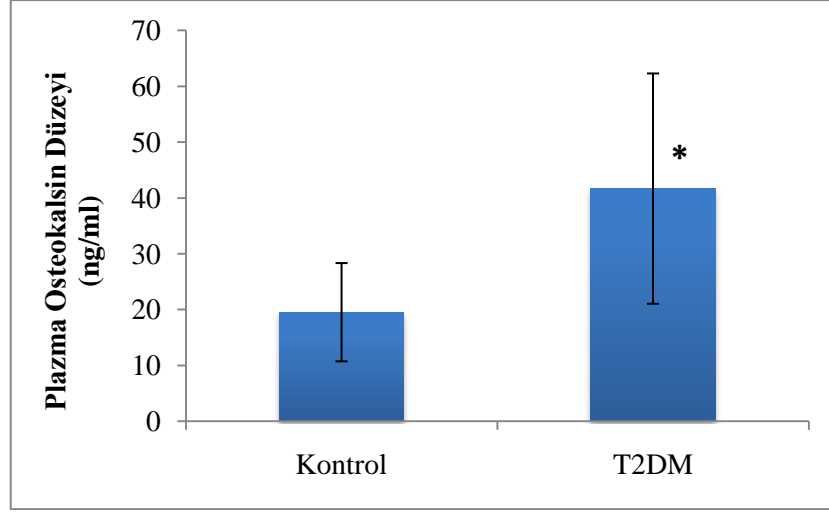
Şekil 2.3. Adiponektin Elisa yöntemi ile kalibrasyon eğrisi

3. BULGULAR

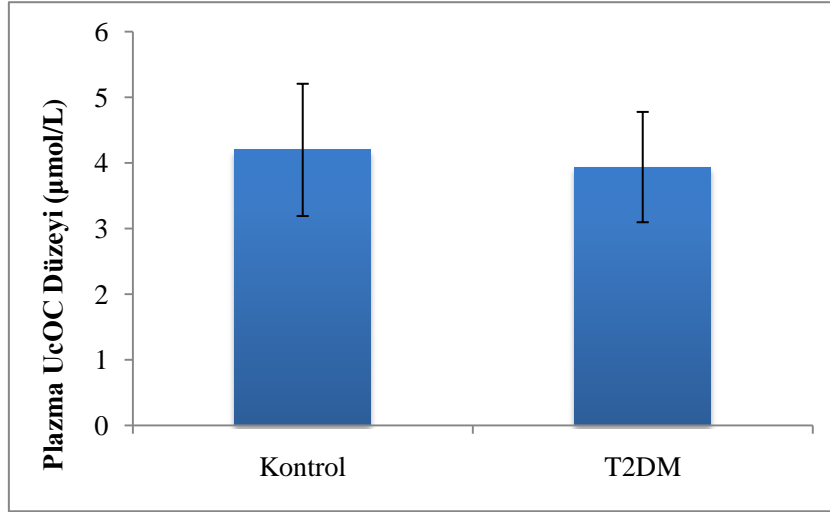
Yürütülen proje çalışmasında, tip 2 diyabet tanısı konmuş 102 gönüllü ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 65 gönüllü ile analizler gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.1. T2DM ve kontrol grubuna ait hastalara ait demografik veriler

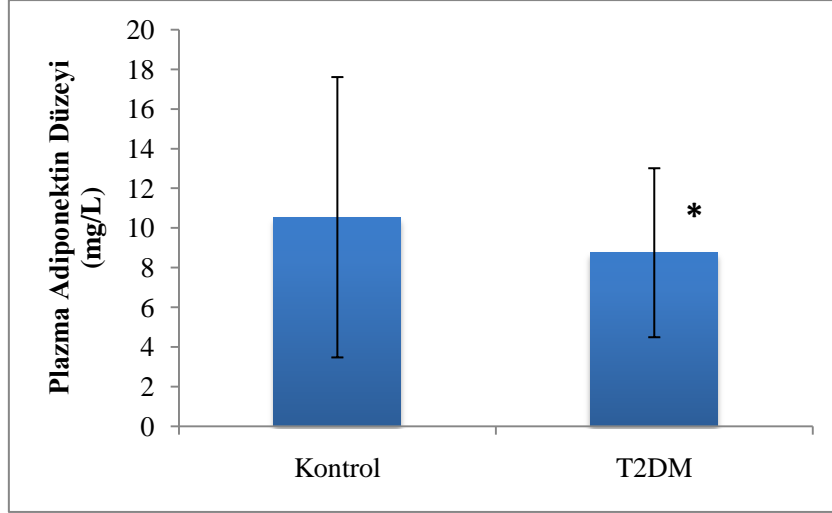
| Değişken | Tip 2 DM (n=102) | Kontrol (n=65) | p değeri |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| Diyabet süresi (yıl) | 8,25±7,75 | ND | |
| Yaş | 56,93±11,92 | 33.21±6.02 | 0.023 |
| Cinsiyet (%E) | 43.13 | 43.07 | NS |
| Sigara (K/E) | 6/17 | 16/16 | NS |
| Total kolesterol | 193,01±43,09 | ND | |
| Trigliserit | 153,16±95,05 | ND | |
| HDL | 44,61±11,63 | ND | |
| LDL | 116,83±34,38 | ND | |
| HbA_{1c} | 7,51±1.95 | ND | |



Şekil 3.1. T2DM ve kontrol gruplarına ait plazma osteokalsin düzeyleri (ng/mL)
* $p < 0.000$



Şekil 3.2. T2DM ve kontrol gruplarına ait plazma unkarboksile osteokalsin düzeyleri (µmol/L)

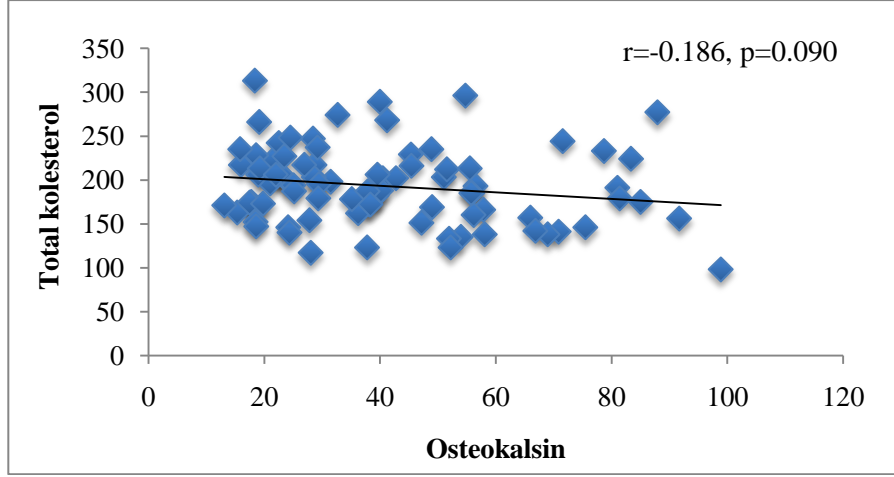


Şekil 3.3. T2DM ve kontrol gruplarına ait plazma adiponektin düzeyleri (ng/mL)
*p<0.000

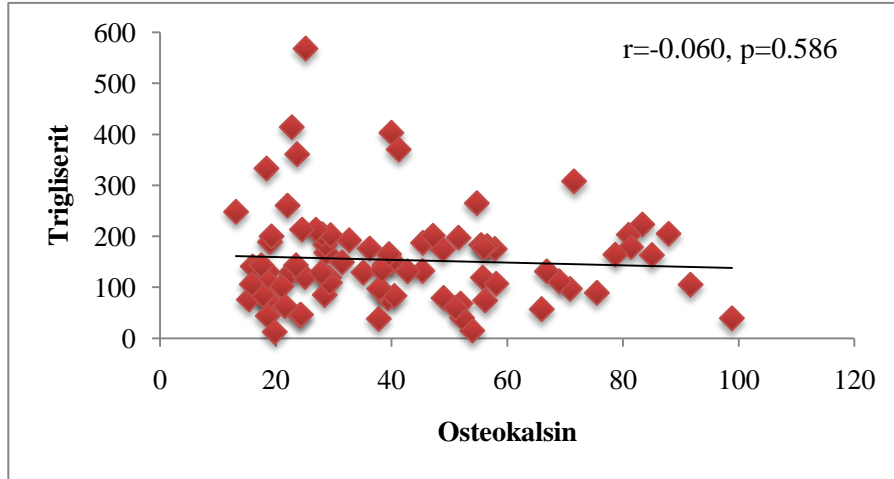
Çalışmamızda, T2DM grubu plazma osteokalsin düzeylerinin (41.64 ± 20.62 .) kontrol grubuna göre (19.50 ± 8.80) anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.2., Şekil 3.1., $p < 0.05$). Bununla birlikte, T2DM grubu plazma adiponektin düzeyi (8.74 ± 4.26), kontrol grubuna göre (10.53 ± 7.06) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Çizelge 3.2., Şekil 3.3., $p < 0.05$). Unkarboksile osteokalsin düzeyleri incelendiğinde ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Çizelge 3.2., Şekil 3.2.).

Çizelge 3.2. T2DM ve kontrol grubu plazma osteokalsin, unkarboksile osteokalsin ve adiponektin düzeyleri

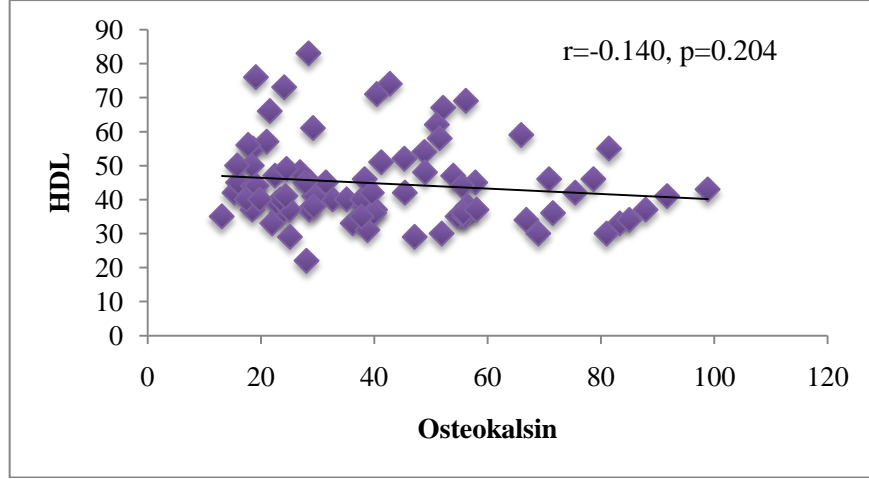
| | T2DM n=102 | Kontrol n=65 | p değeri |
|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Osteokalsin(ng/mL) | 41.64±20.62 | 19.50±8.80 | 0.000 |
| Unkarboksile osteokalsin(µmol/L) | 3.93±0.84 | 4.19±1.00 | 0.629 |
| Adiponektin(mg/L) | 8.74±4.26 | 10.53±7.06 | 0.000 |



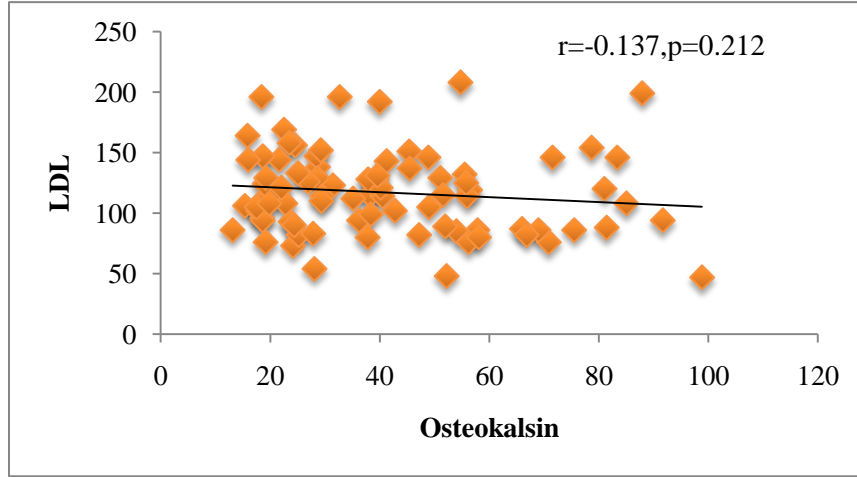
Şekil 3.4. T2DM grubuna ait osteokalsin ve total kolesterol düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.5. T2DM grubuna ait osteokalsin ve trigliserid düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

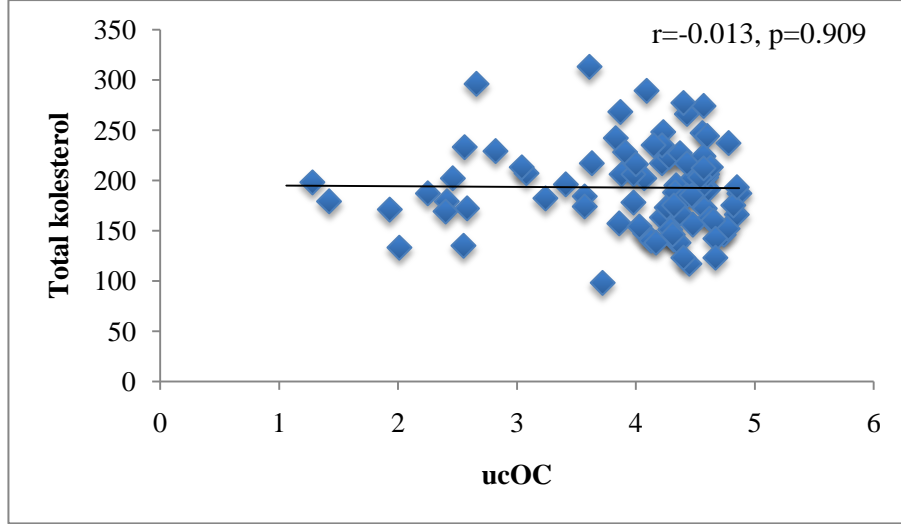


Şekil 3.6.T2DM grubuna ait osteokalsin ve HDL düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

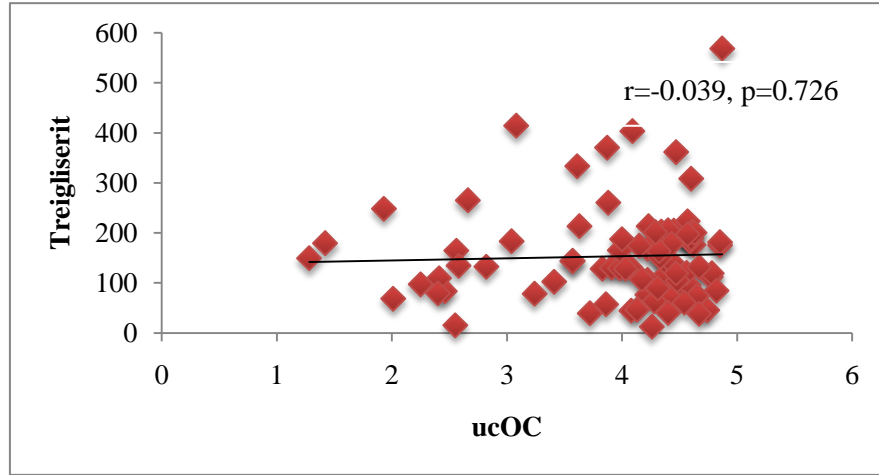


Şekil 3.7. T2DM grubuna ait osteokalsin ve LDL düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

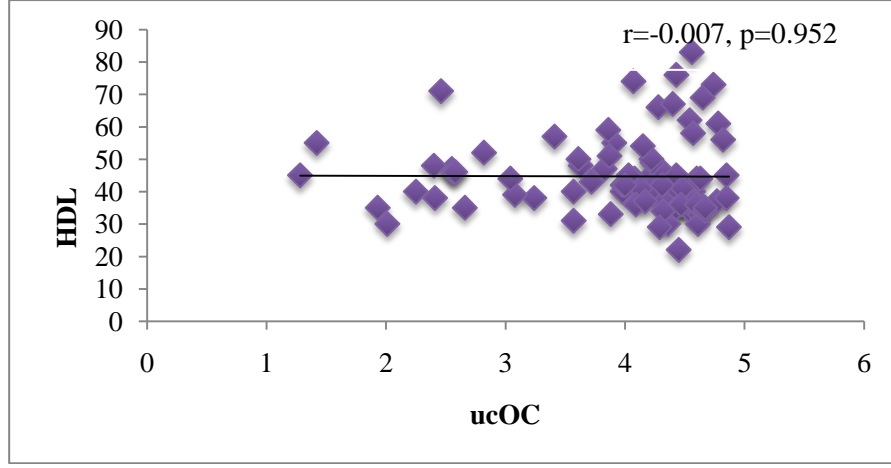
Çalışmamızda, T2DM grubuna ait osteokalsin düzeyi ile hastaların total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL değerleri arasındaki korelasyon analizleri incelendiğinde; osteokalsin ile lipid parametreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı (Şekil 3.4., Şekil 3.5., Şekil 3.6., Şekil 3.7.).



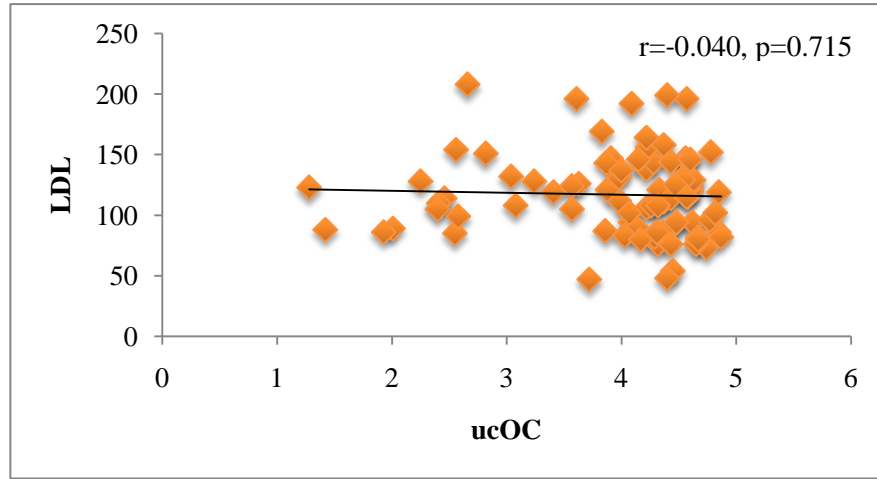
Şekil 3.8.T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve total kolesterolo düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.9.T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve trigliserit düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

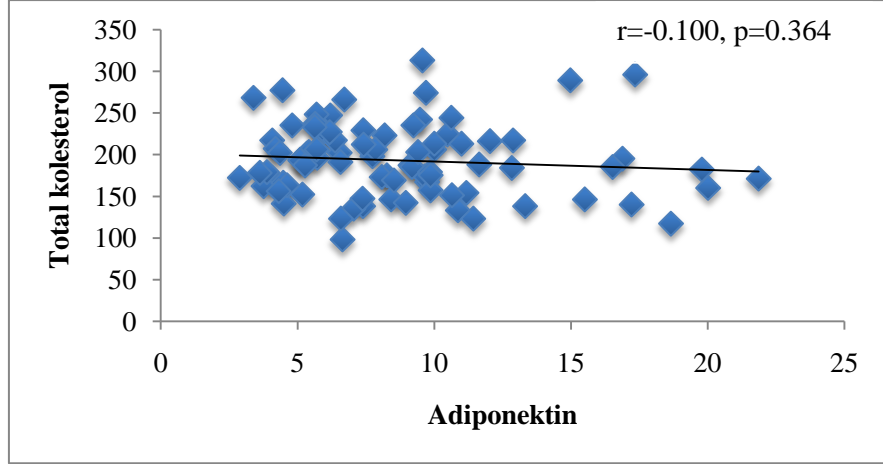


Şekil 3.10.T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve HDL düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

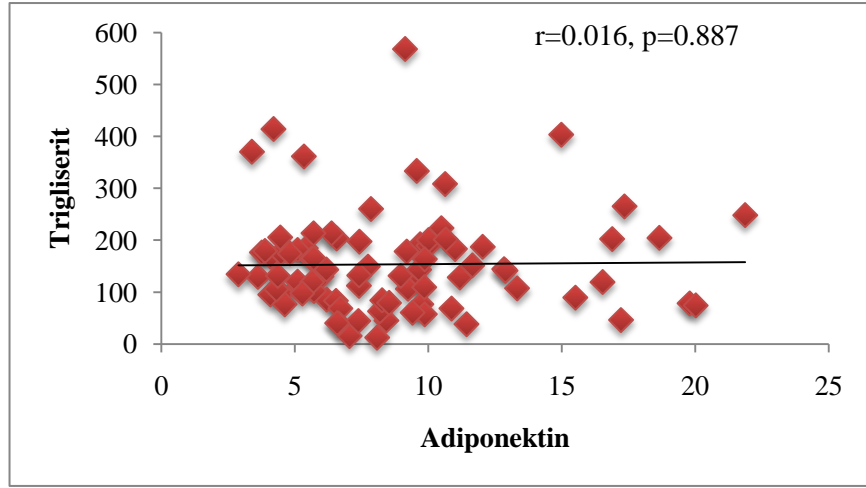


Şekil 3.11.T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin ve LDL düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

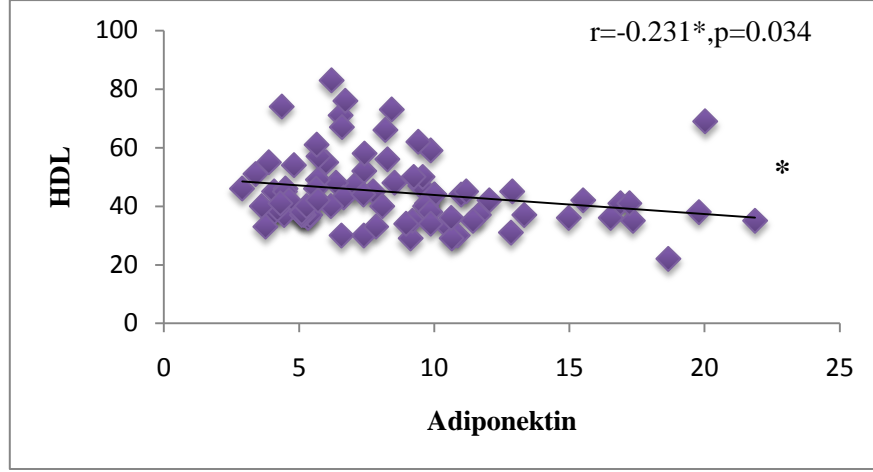
T2DM grubuna ait unkarboksile osteokalsin düzeyleri ile total kolesterol ve LDL değerleri arasında zayıf negatif korelasyon saptanmışken (Şekil 3.8., Şekil 3.11., Çizelge 3.3.) unkarboksile osteokalsin ile trigliserit ve HDL değerleri arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Şekil 3.9., Şekil 3.10, Çizelge 3.3.).



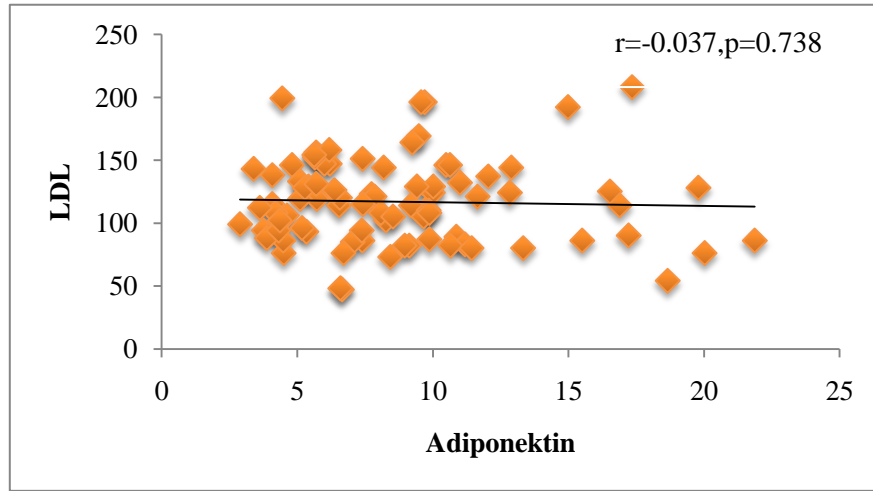
Şekil 3.12.T2DM grubuna ait adiponektin ve total kolesterol düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.13.T2DM grubuna ait adiponektin ve trigliserid düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.14.T2DM grubuna ait adiponektin ve HDL düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.15.T2DM grubuna ait adiponektin ve LDL düzeyi korelasyon eğrisi. Örnekler için pearson korelasyon analizi uygulanmıştır ve * kontrole göre anlamlılık, $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir

T2DM grubuna ait adiponektin düzeyleri ile total kolesterol ve LDL değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; bu iki parametre arasında zayıf negatif korelasyon olduğu saptandı (Şekil 3.12., Şekil 3.15, Çizelge 3.3.). Adiponektin düzeyinin, trigliserit düzeyleri ile zayıf pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi (Şekil 3.13., Çizelge 3.3.). T2DM grubuna ait adiponektin düzeylerinin, plazma HDL kolesterol düzeyi ile karşılaştırılması sonucunda, iki parametre arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı.(Şekil 3.14, Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.3. T2DM grubu korelasyon analiz sonuçları

| | r değeri | p değeri |
|--|-----------------|-----------------|
| Osteokalsin -Total kolesterol | -0.186 | 0.090 |
| Osteokalsin-Trgliserit | -0.060 | 0.586 |
| Osteokalsin-HDL | -0.140 | 0.204 |
| Osteokalsin-LDL | -0.137 | 0.212 |
| | r değeri | p değeri |
| Unkarboksile osteokalsin -Total kolesterol | -0.013 | 0.909 |
| Unkarboksile osteokalsin-Trgliserit | 0.039 | 0.726 |
| Unkarboksile osteokalsin-HDL | -0.007 | 0.952 |
| Unkarboksile osteokalsin-LDL | -0.040 | 0.715 |
| | r değeri | p değeri |
| Adiponektin -Total kolesterol | -0.100 | 0.364 |
| Adiponektin -Trgliserit | 0.016 | 0.887 |
| Adiponektin -HDL | -0.231 | 0.034 * |
| Adiponektin -LDL | -0.037 | 0.738 |

4.TARTIŞMA

İnsülin sekresyonunun bozulduğu ya da rezistansının arttığı Diabetes Mellitus, çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden ve birçok sistemi etkileyebilen kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir ve DM, osteoporoz için muhtemel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. ‘Diyabetik osteopati’ veya ‘diyabetik osteopeni’ olarak isimlendirilen spesifik kemik hastalığının gerçekten olup olmadığı ve diyabetin klinik bulgularıyla ilişkisinin belirsiz olduğu ileri sürülmektedir (Lee ve ark. 2007).

Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus’ta kemik metabolizmasındaki değişikliklerin tek bir patogenetik olayın sonucu olmadığı, farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen multifaktöriyel bir olay olduğu netlik kazanmıştır.

Osteokalsin, kemik ve dentin dokusunda bulunan, sadece osteoblastlar tarafından yapılan bir proteindir. Karboksillendiği zaman (cOC) hidroksapatite afinite kazanır. Ancak eğer osteokalsin unkarboksile olursa (ucOC) hidroksiapatite olan afinitesi azalmaktadır.

Osteoblastlardaki insülin sinyali osteokalsin karboksilasyonunu inhibe etmektedir (Mathieu ve ark. 2010). Osteoblastlarda insülin reseptörlerinin bulunması, osteokalsinin insülin salınımını regüle ettiği, insülin sinyalinin osteokalsin (OC) aktivitesini artırdığı yönündeki çalışmalar sonucunda, kemik

dokusunun, enerji metabolizmasını, insülin rezistansını, obesiteyi, ve diyabet gelişmesini etkileyen hormon kaynağı olarak düşünüldüğü bilinmektedir. Diğer taraftan pankreasın beta hücrelerinde OC reseptörlerinin olduğu da bilinmektedir. Osteokalsin'in, gonadlar, pankreas ve adipoz doku olmak üzere üç hedef dokusu bulunmaktadır.

Yapılan araştırmalara göre ucOC de, hormon gibi etki etmekte ve pankreatik beta-hücre proliferasyonunu, insülin ekspresyonunu, insülin sekresyonunu, insülin hassasiyetini ve enerji tüketimini değiştirmektedir. Osteokalsin'in kan glukozu üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda osteokalsin düzeyleri ile kan glukozu ve HbA_{1c} düzeyleri arasında tersine ilişki bulunmuştur (Lee ve ark. 2007). Bu ilişkiyle ilgili pek çok hipotez ileri sürülmektedir. Kemikten kaynaklanan ucOC'in dolaşıma salınımının artması, ucOC' in beta hücrelerinde insülin yapımını ve salınımını uyarmak ve adipoz dokunun adiponektin salgılamasını sağlayan bir hormon gibi etkimesini olanaklı kılmaktadır. Buna bağlı olarak insülin hassasiyeti artabilir, lipoliz azalır ve enerji tüketimi artar (Qingqing ve ark. 2013; Kong Wah Ng ve ark. 2011). Serum OC düzeylerinin postmenopozal kadınlarda diyabet riskini göstermede yararlı olacağı da ileri sürülmektedir.

Çalışmamızda, Tip 2 diyabetli hastalar ve sağlıklı gönüllülerde, plazma osteokalsin ve unkarboksile osteokalsin düzeyleri tayin edilmiştir. Osteokalsin düzeyleri, hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.05$), unkarboksile osteokalsin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Diğer taraftan dislipidemi, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Yapılan çalışmalara göre serumdaki OC ve ucOC düzeyleri sadece osteoporozla ilişkili olmayıp, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve

aterosklerozla da ilişkilendirilmektedir. Osteokalsinin glukoz ve enerji metabolizmasında rolü bilindiğine göre, serum osteokalsin düzeyleri ile ateroskleroz parametreleri arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Yapılan sınırlı sayıdaki klinik çalışmalarda da serum osteokalsin düzeylerinin ateroskleroz parametreleri ile tersine ilişki gösterdiği bulunmuştur (Kanazawa ve ark. 2009; Bao ve ark. 2011).

Ayrıca uzun süre içinde yapılan çalışmalarda düşük osteokalsin düzeyleri Tip 2 diyabet hastalarında diğer aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak, aterosklerozun kötü gidişi ile ilişkili bulunmuştur; ancak, osteokalsinin aterosklerozu nasıl etkilediği ve osteokalsinin koroner kalp hastalığı için bir belirteç olup olmadığı bilinmemektedir (Kanazawa ve ark. 2009; Pennisi ve ark. 2004). Kemirgen modellerinde gösterilen ancak insanlarda sınırlı sayıda elde edilen bulguların daha fazla sayıda diyabet hastasında gösterilebilmesi durumunda osteokalsinin terapotik anlamda önemli olabileceği düşünülmektedir (Bao ve ark. 2011).

Yapılan çalışmalarda ayrıca, ucOC'nin, insülin hassasiyeti üzerindeki etkisinden adiponektinin sorumlu olduğunu ileri sürülmüştür. Kemirgenlerde ucOC, adiponektin aracılığı ile insülin hassasiyetini ve insülin üretimini artırmakta, glukoz toleransını, ve lipit metabolizmasını düzeltmektedir. Bu nedenle adiponektinin, diyabetin ve metabolik sendromun tedavisinde potansiyel hedef olduğu düşünülmektedir (Lee ve ark. 2007; Ferron ve ark. 2008; Fernandez-Real ve ark. 2009).Yapılan bazı invitro çalışmalarda adipoz dokunun başlangıçta OC ve ucOC salgıladığı belirlenmiştir (Foresta ve ark. 2010). Kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücreleri adiposit ve osteoblast hücrelerinin kaynağıdır. Bu hücrelerin hangi yönde değişikliğe uğrayacağı bazı regülatör moleküllere ve bazı dengelere bağlıdır (Muruganandan ve ark. 2009).

Osteoblastların ve adipositlerin kemik iliğindeki aynı mezenkimal kök hücrelerden kaynaklanması ile ilgili olarak adiponektin ve reseptörlerinin insan femur ve tibia osteoblastlarında ekspresse olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle adiponektinin kemik homeostazında rolü olduğu düşünülmektedir. (Takada ve ark. 2009; Berner ve ark. 2004).

Bu proje çalışmasında, hasta ve kontrol gruplarına ait adiponektin düzeyleri Elisa tekniği ile ölçülmüştür ve kontrol grubunun adiponektin düzeyleri, hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızda, T2DM grubuna ait osteokalsin düzeyleri ile total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL değerleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve bu parametreler arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, ucOC ve adiponektinin de total kolesterol ve LDL değerleri ile negatif korelasyon gösterdiği, diğer taraftan ucOC ile trigliserid ve HDL değerleri arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

T2DM grubuna ait adiponektin değerleri ile HDL değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise; bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç olarak elde edilen veriler, Tip 2 diyabet hastalarında osteokalsin ve adiponektin düzeylerindeki anlamlı değişikliklerin, diyabette insülin direnci ve ateroskleroz gelişme riski ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Tip 2 diyabeti olan, glisemik değerleri kontrol altında olan hastalar ile kontrolü sağlanamamış hasta plazma örneklerinde, kemik yapım ve yıkım ürünlerinden karboksile ve unkarboksile osteokalsin, adiponektin düzeyleri ölçülmüş ve dislipidemi parametreleri ile karşılaştırılmıştır.

Tip 2 diyabetin ilerleyen dönemlerinde, ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Dünyada, oldukça yaygın olan bu hastalığın önlenmesi ya da en azından hastalığa bağlı komplikasyonların azaltılabilmesi açısından Klinik Eczacılar önemli görevler düşmektedir. Klinikte tanı almış diyabet hastalarının takibi, hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak meydana gelen biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerin saptanması ve hastalıkta etkin ilaç kullanımı yolu ile uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilebilmesi konusunda Klinik Eczacıların sorumluluğu oldukça önemlidir.

Çalışma sonuçlarına göre, T2DM grubu osteokalsin düzeyi kontrole göre anlamlı olarak yüksek iken; adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. T2DM grubu plazma unkarboksile osteokalsin düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diyabetik olgularda, plazma osteokalsin düzeyleri ile kan glukoz düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda, T2DM grubunda saptanan yüksek osteokalsin düzeyleri, seçilen çalışma grubunun glukoz kontrollü olması ya da osteokalsinin diyabette artan insülin direncine karşı artışı şeklinde yorumlanabilir.

Elde edilen korelasyon analizi bulguları, T2DM grubuna ait osteokalsin ve adiponektin düzeyleri ile dislipidemi parametreleri arasında zayıf negatif korelasyon olduğunu, buna karşılık HDL düzeylerinin adiponektin düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon bulunduğunu göstermiştir.

İnsanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, beslenme, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel ekzersiz durumu, menopoz, diyabet tipi ve süresi, diyabetik komplikasyonlar, vücut kitle indeksi gibi birçok parametre sonuçlara etki edebilecek faktörler olarak değerlendirilmektedir. Kemirgen genetik modellerinde rekombinant ucOC, tedavi amaçlı olarak denenebilmektedir. ucOCin, insanlarda da kemirgenlere benzer mekanizmalar gösterdiği bulunduğu takdirde DM ve metabolik sendrom tedavisinde klinik hedef olarak anlam taşıyacağı düşünülmektedir

Bu çalışma, Tip 2 diyabet hastalarında osteokalsin ve adiponektin düzeylerindeki anlamlı değişikliklerin, diyabette insülin direnci ve ateroskleroz gelişme riski ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu tez çalışması sonucunda elde edilen verilerin, diyabet ve metabolik sendrom tedavisinde klinik hedef olarak anlam taşıyacağı düşünülmektedir.

ÖZET

Tip 2 Diyabet Hastalarında Osteokalsin'in Diyabet ve Dislipidemi Parametreleri İle İlişkisi

Dünyada obez popülasyonun arttığı, buna bağlı olarak Tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıkların ve hatta kanserin arttığı bilinmektedir. İnsülin sekresyonunun bozulduğu ya da rezistansının arttığı Diabetes Mellitus, çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden ve birçok sistemi etkileyebilen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir ve diyabet, osteoporoz için muhtemel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Osteoblastlarda insülin reseptörlerinin bulunması, osteokalsinin insülin salınımını regüle ettiği, insülin sinyalinin OC aktivitesini artırdığı yönündeki çalışmalar sonucunda, kemik dokusunun, enerji metabolizmasını, insülin rezistansını, obesiteyi ve diyabet gelişmesini etkileyen hormon kaynağı olarak düşünüldüğü bilinmektedir. Osteokalsin'in kan glukozu üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda osteokalsin düzeyleri ile kan şekeri ve HbA_{1c} düzeyleri arasında tersine ilişki bulunmuştur. Diğer taraftan dislipidemi diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Çalışmalara göre serumdaki OC ve ucOC düzeyleri sadece osteoporozla ilişkili olmakla kalmayıp diyabet gibi metabolik hastalıkla ve aterosklerozla da ilişkilendirilmektedir. Tip 2 diyabetik kişiler sadece hiperglisemik değil aynı zamanda dislipidemiktir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda serum osteokalsin düzeylerinin ateroskleroz parametreleri ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Bu proje çalışmasında elde edilen veriler, Tip 2 diyabeti olan glisemik değerleri kontrol altında olan hastalar ile kontrolü sağlanamamış hastaların, kemik yapım ve yıkım ürünlerinden karboksile ve unkarboksile osteokalsinin, diyabetle ilişkisi olduğu düşünülen adiponektin düzeylerinin ve diyabetlilerde gözlenen dislipidemi parametrelerinin birbiri ile sıkı bir ilişki içerisinde olduğunu göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Adiponektin, Diabetes Mellitus, Dislipidemi, HbA_{1c} Osteokalsin

SUMMARY

Osteocalcin Associated In Type 2 Diabetes Patient's Parameters With Diabetes and Dyslipidemia

The increase on obese population in the worldwide, type 2 diabetes, dyslipidemia, cardiovascular diseases and even cancer are known to be increased. Resistance or an increased secretion of insulin in Diabetes Mellitus, characterized by a variety of clinical and biochemical findings and chronic metabolic disease that can affect many systems. Of skeletal and bone metabolism in diabetic patients has long been known to be affected and diabetes are considered as a possible risk factor for osteoporosis. The presence of osteoblasts insulin receptor, osteocalcin that regulates insulin secretion, as a result of efforts to increase the OC activity of insulin signaling, bone tissue energy metabolism, insulin resistance, the obesity, and is known to be considered as hormone sources affecting the development of diabetes. Osteocalcin studies on the effect on blood glucose in patients with Type 2 diabetes osteocalcin levels and blood sugar were inverse relationship between HbA_{1c}. On the other hand dyslipidemia it is one of the major complications of diabetes. According to studies OC and ucOC levels in the serum are associated with metabolic diseases such as diabetes and atherosclerosis is not only associated with osteoporosis. Type 2 diabetic people are not only hyperglycemic they are also to dyslipidemic. In patients with type 2 diabetes showed a positive correlation with of osteocalcin levels and atherosclerosis parameters. In this project, Type 2 diabetes patients who have not achieved glycemic control with the values of the control patients, bone formation and resorption product of the carboxyl and uncarboxyl of osteocalcin, thought to be associated with diabetes and adiponectin levels observed in diabetic dyslipidemia, a strong relationship with each of the parameters that showed the inside.

Key words: Adiponectin, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, HbA_{1c}, Osteocalcine

KAYNAKLAR

- ADAMCZAK M, WIZCEK Z, FUNAHASHI T (2000). Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension*, **16(1)**: 72-75.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (1993) Detection and management of lipid disorders in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care*,**16**: 828-834.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004a). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care*, **27**: 5-10.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004b). Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*,**27**: S68-71.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004c). Standart of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*, **27**: 15-35, 2004.
- BAO YQ. ve ark., (2011). Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **38**: 50–54.
- BARRETT-CONNOR E, HOLBROOK TL (1992). Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Jama*, **268**:3333-7.
- BERNAL V, ENRIQUEZ S, MUÑOZ-VALLE JF(2011). Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes. *International Journal Of Molecular Medicine*, **28(3)**: 283-293.
- BERNER HS, LYGSTADAAS SP, SPAHR A, MONJO M, THOMMESEN L, DREVON CA ET AL (2004) Adiponectin and its reseptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*,**35**: 842-849.
- BIBEROĞLU S (1998). Sekonder osteoporoz, *Osteoporoz* ,ed.Kutsal YG,İstanbul,s.: 56-71.
- COMBS TP, BERG AH, OBICI S, SCHERER PE, ROSSETTI L.(2001). Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest*, **108**: 1875-1881.
- DAVIDSON MR. (2003). Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health*,**48**: 39-52.

- DONOVAN DS. (2002). Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. Ed: L Poretsky. Boston, Dordrecht, London, *Kluwer Academic Publishers*, pp.: 107-21.
- ELÇI A.(2004) Postmenapozal kadınlarda serum total osteokalsin ve gama karboksi glutamat kalıntısı taşımayan osteokalsin oranı ile kemik mineral dansitesi ölçümünün karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- EREM C, HACIHASANOĞLU A, DEGER O, KOCAK M, TOPBAS M. (2008). Prevalance Of Dyslipidemia and Associated Risks Factors Among Turkish Adults: Trabzon Lipid Study. *Endocr*, **34**: 36-51.
- FERNANDEZ-REAL JM ve ark.,(2009). The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,**94(1)**: 237.
- FERNANDEZ-REAL JM, LOPEZ-BERMEJO A, CASAMITJANA R, RICART W. (2003). Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**: 2714-8.
- FERRON M, HINOI E, KARSENTY G, DUCY P (2008). Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**:5266–5270.
- FERRON M, JIANWEN W, TATSUYA Y, ANDREA DEL F, RONALD A. DEPINHO, ANNA T, PATRICIA D, GERARD K (2010). Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, **142(2)**: 296-308.
- FORESTA C, STRAPAZZON G, DE TONI L, GIANESE L, CALCAGNO A, PILON C, PLEBANI M VE VETTOR R (2010b),. Evidence for osteocalcin production by adipose tissue and its role in human metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **95(7)**: 3502-6.
- FORESTA C. ve ark., (2010a), Evidence for osteocalcin production by adipose tissue and its role in human metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,**95(7)**: 3502.
- GEDIK O.(2004). Diabetes Mellitus. Ed: Yasovul Ü., Hacettepe İç Hastalıkları. 2.baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, s.: 495-529.
- GRUNDY SM, BENJAMIN IJ, BURKE GL, CHAIT A, ECKEL RH, HOWARD BV, MITCH W, SMITH SC JR, SOWERS JR. (1999). Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **7**: **100(10)**:1134-46.

- GRUNDY SM. (2002). Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation*, **105**: 2696-2698.
- HAFFNER SM, LEHTO S, RONNEMAA T, PYORALA K, LAAKSO M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, **339(4)**:229-234.
- HARRIS MI, FLEGAL KM, COWIE CC, EBERHARDT MS, et al. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Diabetes Care*, **21**: 518-524.
- HAUSCHKA PV, LIAN JB, COLE DE AND GUNDBERG CM (1989). Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological Reviews*, **69(3)**: 990-1047.
- IKI M, TAMAKI J, FUJITA Y, KOU DA K, YURA A, KADOWAKI E, SATO Y, MOON JS, TOMIOKA K, OKAMOTO N, KURUMATANI N (2012). Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos International*, **23(2)**:761-770.
- INABA M, NISHIZAWA Y, MITA K, KUMEDA Y, EMOTO M, KAWAGISHI T, ISHIMURA E, NAKATSUKA K, SHIOI A, MORII H (1999). Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with type 2 diabetes. *Osteoporos International*, **9(6)**: 525-531.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (2003). World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd Ed., Brussels, International Diabetes Federation.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (2009). Diabetes Atlas, 4th Ed., Brussels.
- JOHNS DR. (1995). Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med*, **333**:638-44.
- KANAZAWA I ve ark, (2007). Adiponectine and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation and mineralisation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biology*, **8**: 51.
- KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, TADA Y, YAMAUCHI M, YANO S, SUGIMOTO T (2011a). Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. *The Bone Journal*, **48**: 720-725.
- KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, YAMAMOTO M, ve ark., (2009). Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **94(1)**: 45-49.

- KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, YAMAUCHI M, YAMAMOTO M, KURIOKA S, YANO S, SUGIMOTO T, (2011b). Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos International*, **22(1)**:187–194.
- KAVEY RW, SIMONS-MORTON DG, DE JESUS JM, ed. (2011). Expert Panel on Integrated Guidelines For Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children And Adolescents. Summary Report. *Pediatrics*, **128(5)**: 213-256.
- KONG WAH NG, (2011), Regulation of glucose metabolism and the skeleton. *ClinicalEndocrinology*, **75**: 147-155.
- KOZAN Ö, OĞUZ A, ABACI A, ve ark. (2005). Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Mart, İstanbul.
- KWİTEROVİCH PO JR. (1998). State-of-the-art update and review: Clinical trials of lipid lowering agents. *Am J Cardiol*, **82**: 3U-17U.
- LEE NK, SOWA H, HINOI E, FERRON M, AHN JD., CONFAVREUX C, DACQUIN R, MEE PJ, MCKEE M.D, JUNG DY, ZHANG Z, KIM JK, MAUVAIS-JARVIS F, DUCY P VE KARSENTY G, (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, **130**: 456-469.
- LI S, SHIN HJ, DING EL., DAM R., (2009), Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis. *The Journal Of The American Medical Association*, **302(2)**:179-188.
- LORENZ CH, CAROLIN CB, SHİV KS et al. (2007). Osteoporosis in Patients With Diabetes Mellitus. *Journal of Bone and Mineral Research*, pp.:1317-1328.
- MARTIN G., BERDONCES C., FERNÁNDEZ L., MORENO R., CHARNECO Q., TORRES M (2011). Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause*, **18**: 537-541.
- MASAKI T, CHİBA S, TATSUKAWA H, et al. (2004). Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology*, **40**: 177-84.
- MATHIEU FERRON, JIANWEN W, TATSUYA Y, ANDREA DEL F, RONALD A. DEPINHO, ANNA T, PATRICIA D, GERARD K (2010). Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, **142(2)**: 296-308.
- MATSUBARA M, MARUOKA S, KATAYOSE S (2002). Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology*, **147**: 173-180.

- MATSUZAWA Y. (2003). Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis*, **170**: 21-29.
- MCGILL HC JR, MCMAHAN CA. Determinants of atherosclerosis in the young: (1998). Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol*, **82**: 30-36.
- MEIER U, GRESSNER AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: (2004). Reivew of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chermistry*, **50:9**: 1511-1525.
- MONTAGUE CT, S O' RAHILLY. (2000). Causes and Consequence of visceral adiposity. *Diabetes*, **49**: 883-888.
- MONTALCINI T, EMANUELE V, CERAVOLO R, ve ark.,(2004). Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *American Journal of Cardiology*, **94(2)**: 266-69.
- MURUGANANDAN S, ROMAN AA, SINAL CJ. (2009) Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci*, **66(2)**:236-53.
- NAPOLI N, STROLLO R, PITOCCO D, ve ark.,(2013). Effect of calcitriol on bone turnover and osteocalcin in recent-onset type 1 diabetes. *PloS One*,**8(2)**: e56488.
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL. Expert Panel on Detection (2001). Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, **285**:2486-2497.
- OĞUZ A (2008). Metabolic Syndrome. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*:**18(2)**:57-61.
- OKAMOTOY, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumado M, Ohashi K . (2000). Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, **106(22)**:2767-70.
- ÖZKAN Y, KOCA SS, GENÇER V. (2005). Decreased Serum Adiponectin Levels In Hypertensive Patients. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*,**25(4)**:519-524.
- PAN X-R, LI G-W, HU Y-H, et al. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care***20**: 537- 44.

- PECK WA, BURCKHARDT P, CHRISTIANSEN C, et al. (1993). Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.*, **94**: 646-50.
- PENNISI P, SIGNORELLI SS, RICCOBENE S ve ark., (2004). Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporos International*, **15(5)**: 389-95.
- PHILIPS SA, CIARALDI TP, KONG AP, et al. (2003). Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*, **52**: 667-74.
- POLSON DA, Thompson MP (2004). Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding. *J Nutr Biochem*, **15**: 242-6.
- PUTZ DM, GOLDNER WS, BAR RS, et al. (2004). Adiponectin and C-Reactive Protein in Obesity, Tip 2 *Diabetes and Monodrug Therapy. Metabolism*, **53(11)**: 1454- 61.
- QINGQING W, BEIBEI Z, YULAN X, HONGDI X, NAN ZH, (2013). The Relationship between Serum Osteocalcin Concentration and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*, **842598**: 7.
- REAVEN G, STROM T (2003). Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman k, Merit *Publishing International*, 17-35
- REAVEN GM, HOLLENBEC CB, CHEN Y-DI. (1989). Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, **32**: 52-9.
- ROGLC G, UNWIN N, BENNETT PH, et al. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*, **28**: 2130-5.
- ROSEN CJ, BOUXSEIN ML. (2006). Mechanism of disease: is osteoporosis the obesity of bone. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, **2:1**: 35-43.
- RYO M, NAKAMURA T, KIHARA S et al. (2004). Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*, **68**: 975-81.
- SATMAN I, YILMAZ MT, ŞENGÜL A, et al., (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, **25**: 1551-6.
- SATMAN I (2001). Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi. Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. Her yönüyle diabetes mellitus. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, s.:69- 84
- SATMAN I (2010). TURDEP Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32.TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya.

- SATMAN I, YILMAZ MT, ENGÜL A (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, **25**: 1551-1556.
- SCHLING P, LÖFFLER G. (2002). Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci*, **17**: 99-104.
- SCHULZE MB, RIMM EB, SHAI I, RIFAI N, HU FB (2004). Relationship Between Adiponectin and Glycemic Control, Blood Lipids, and Inflammatory Markers in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **27(7)**:1680-7.
- SEKIKAWA A, LAPORTE RE (1997). Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. Eds: KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen, International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed. Volume I, New York, John Wiley & Sons Ltd, pp.: 89-96.
- SHAW J, ZIMMET P. (2002). Epidemiology of type 2 diabetes. an increasing problem, also in dialysis units. Mogensen CE editor. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. London: *Science Press*, pp.: 21- 30
- SHEA MK, GUNDBERG CM, MEIGS JB, DALLAL GE, SALTZMAN E, YOSHIDA M, JACQUES PF, BOOTH SL (2009). Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **90(5)**:1230-1235.
- SHENG L, CAO W, CHA B, CHEN Z, WANG F, LIU J (2013). Serum osteocalcin level and its association with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *CardiovascularDiabetology*, **12**: 22.
- SINGER RF (2001). Metabolic Bone Diseases, Endocrinology and Metabolism ed.Felig Frohman McGraw-Hill USA, **pp.**: 1179-1210.
- SOSA M, DOMINGUEZ M, NAVARRO MC et al. (1996). Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*; **10**: 201-5.
- STEFAN N, STUMWOLL M. (2002). Adiponectin Its Role In Metabolism and Beyond. *Horm Metab Res*, **34**: 469-474.
- STEJSKAL D, RUZICKA V, ADAMOVSKA S, JURAKAVO R. (2003). Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers*,**147(2)**: 167-172.
- STURGEON JD, FOLSOM AR, LONGSTRETH WT JR, SHAHAR E, ROSAMOND WD, CUSHMAN M (2007). Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study, **38**: 2718-25.

- TAKADA I, KOUZMENKO AP, KATO S. (2009). Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. *AuthExpert Opin Ther Targets*, **13(5)**:593-603.
- TEKIN Y, BOZDEMİR AE, BARUTÇUOĞLU B. (2005). Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Der*, **3(2)**:73-83.
- THOM T, HAASE N, ROSMOND W, et al.(2006). Heart Disease And Stroke Statistics-2006 Uptade: A Report From The American Heart Association Statistics Comitte And Stroke Statistics Subcommittee. *Circultion*, **113**: E85-E151.
- TSUNEKAWA T, HAYASHI T, SUZUKI Y, et al. (2003). Plasma adiponectin plays on important role in improving insulin resistance with glimepride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* **26**: 285-9.
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ (TEMD) (2013). Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 6. Baskı, Ankara.
- VALSAMAKIS G, MC TERNAN PG, CHETTY R, et al. (2004). Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism*, **53**:430-4.
- VAN DAELE PL, STOLK RP, BURGER H et al. (1995). Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med*, **122**: 409-414.
- VERENA S, THOMAS PIEBER VE BARBARA OBERMAYER-PIETSCH (2012). The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *European Journal of Endocrinology*, **166(6)**: 959-67.
- WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, **97**:1837-1847.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1985). Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2002). Quantifying Selected Major Risks To Health. In: The World Health Report 2002 Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Chapter 4. Geneva: World Health Organization, pp.:47-49.
- WORLD HEALTH ORGANİZATİON. Reducing risks, promoting healthy life. The world health report 2002.
- YANG WS, JENG CY, WU TJ, et al. (2002). Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, **25**: 376-80.

YOSHIZAWA T (2011). Bone remodeling and glucose/lipid metabolism. *Clin Calcium*, **21**:709-714.

ZIMMET P., WILLIAMS J., DE COURTEN M (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Ed.: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford, New York, Oxford University Press, p.:1635-1646.

EKLER

Ek-1. Klinik Araştırma Etik Kurul Raporu



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 46004091/302-14

Konu : Prof.Dr.Serpil Nebioğlu'nun çalışması hakkında

18419 06.09.2013

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

ECZACILIK FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalımız Başkanı Prof.Dr.Serpil Nebioğlu'nun sorumluluğunda yürütülecek olan "Tip 2 diyabet hastalarında osteokalsin'in diyabet ve dislipidemi parametreleri ile ilişkisi" başlıklı çalışma dosyası, klinik araştırmalar etik kurulunun 26 Ağustos 2013 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve ilgiliye tebliğini saygı ile rica ederim.

Prof. Dr. Gülfem Elif ÇELİK
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Eki: 2 karar örneği

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| DEĞERLENDİRİLE N BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | | |
|-----------------------------------|--|--------------------------|----------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | ILAN | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:11- 478 -13 | Tarih: 26 Ağustos 2013 | | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplannya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. | | | | | | |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---------------------------------|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof.Dr.Mehmet MELLİ |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile İlişki | | Katılım * | | İmza |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Prof.Dr.Mehmet MELLİ | Farmakoloji | A.Ü.Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>M. Mellî</i> |
| Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN | Gastroenteroloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>C. Yurdaydin</i> |
| Prof.Dr.Mehmet GÜREL | Genel Cerrahi | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>M. Gürel</i> |
| Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY | Farmakoloji | A.Ü.Eczacılık Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>T. Özçelikay</i> |
| Prof.Dr.Nuhan PURALI | Biyofizik | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>N. Purali</i> |
| Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>C. Atbaşoğlu</i> |
| Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK | Biyokimya | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>S. Öztürk</i> |
| Prof.Dr.Serap SIVRI | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>S. Sivri</i> |
| Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK | Hukuk | A.Ü.Hukuk Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Z. Şenocak</i> |
| Prof.Dr.Banu ÇAKIR | Halk Sağlığı | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>B. Çakır</i> |
| Prof.Dr.Güngör UTKAN | Tıbbi Onkoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>G. Utkan</i> |
| Doç.Dr.Derya ÖZTUNA | Biyostatistik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>D. Öztuna</i> |
| Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY | Tıbbi Genetik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>N. Kutlay</i> |
| Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS | Tıp Tarihi ve Etik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>V. Kavas</i> |
| Gülşim ASLAN | Arkeoloji | - | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | <i>G. Aslan</i> |

*:Toplanmada Bulunma

Mehmet MELLİ
A.Ü. Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

HEM BAŞKAN

2013

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | |
|--------------------------|------------------|---|
| ETİK KURULU BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA |
| | TELEFON | 0312 595 82 27 |
| | FAKS | 0312 310 63 70 |
| | E-POSTA | etik@medicine.ankara.edu.tr |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Tip 2 diyabet hastalarında osteokalsin'in diyabet ve dislipidemi parametreleri ile ilişkisi | | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU | | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Prof.Dr.Serpil Nebioğlu | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Biyokimya | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | | <input type="checkbox"/> | | | |
| | Diğer ise belirtiniz: Laboratuvar Çalışması | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | | | |
|--------------------------------|--|--------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Diğer: | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:11- 478 -13 | Tarih: 26 Ağustos 2013 | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuruya ilişkin belge ve araştırmacı/çalışmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. | | | | | |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---------------------------------|---|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof.Dr Mehmet MELLİ |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile İlgili | | Kabul * | | İmza |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| Prof.Dr.Mehmet MELLİ | Farmakoloji | A.Ü.Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | M. Mellî |
| Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN | Gastroenteroloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Mehmet GÜREL | Genel Cerrahi | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY | Farmakoloji | A.Ü.Eczacılık Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Nuhan PURALI | Biyofizik | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK | Biyokimya | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Serap SIVRI | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | S. Sivri |
| Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK | Hukuk | A.Ü.Hukuk Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Banu ÇAKIR | Halk Sağlığı | H.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | B. Çakır |
| Prof.Dr.Güngör UTKAN | Tıbbi Onkoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | G. Utkan |
| Doç.Dr.Derya ÖZTUNA | Biyostatistik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY | Tıbbi Genetik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | N. Kutlay |
| Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS | Tıp Tarihi ve Etik | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | V. Kavas |
| Gülşim ASLAN | Arkeoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | G. Aslan |

*:Toplantıda Bulunma

Mehmet MELLİ
A.Ü. Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | |
|----------------------|------------------|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA |
| | TELEFON | 0312 595 82 27 |
| | FAKS | 0312 310 63 70 |
| | E-POSTA | etik@medicine.ankara.edu.tr |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Tip 2 diyabet hastalarında osteokalsin'in diyabet ve dislipidemi parametreleri ile ilişkisi | | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU | | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADE/SOYADI | Prof.Dr.Serpil Nebioğlu | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Biyokimya | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | | <input type="checkbox"/> | | | |
| | Diğer ise belirtiniz: Laboratuvar Çalışması | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |


 Serpil NEBİOĞLU
 A.Ü. Tıp Fakültesi
 Enf. Hastalıkları Bilim Dalı


 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Etik Kurulu
 21.08.2013

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Berna

Soyadı: HOTİ

Doğum yeri ve tarihi: Prizren/KOSOVA/20.04.1985

Medeni durumu: Bekar

Telefon: 0555 551 04 51

E-mail: ecz.bernahoti@gmail.com

II- Eğitim

Yüksek lisans: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Klinik Eczacılık (2010-) ANKARA

Üniversite: “Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi” (2005-2010) ANKARA

Lise: “Gjon Buzuku” Fen-Matematik Lisesi (2000-2004) Prizren/KOSOVA

İlkokul ve ortaokul: “Abdyl Frasherî” (1992-2000) Prizren/KOSOVA

Yabancı Dili:

Arnavutça (Anadil)

İngilizce: iyi seviyede

III- Ünvanları

2010: Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi

2010 -2011: Türk Eczacıları Birliği – TEBEOS/TEBRP, Stajyer Eczacı

2012-2014: Türk Eczacıları Birliği – İktisadi İşletmesi – İthal İlaç Birimi, Stajyer Eczacı

2014-2015: Türk Eczacıları Birliği – TEBİLAÇ, Birim Eczacısı

V- Bilimsel İlgi Alanları

Arman Üney, Figen Tırnaksız, Ayşegül Karataş, Nilüfer Tarımcı, Füsun Acartürk, Nevin Çelebi, Akkuş Arslan, Fatmanur Tuğcu Demiröz, Sibel İlbasmış Tamer, Aslihan H. Algan, Berna Hoti.Türk Eczacıları Birliği yayınları, “Majistral İlaç Rehberi” Haziran, 2015.

VI- Diğer Bilgiler

English course Go-1, Prizren (Ocak 2000)

English Course Go-3, Prizren (26.06.2000)

MS Exel & Microsoft Office Word 2000 & Powerpoint
, Prizren (04.08.2000 -26.09.2000)

Pre İntermediate – Lower Secondary – Junior Learners (13.06.2001)

English Blueprint İntermediate, Prizren (25.06.2002)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“Temel İlk Yardım” Eğitimi (06. – 07 Mart 2010)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“Kozmetik/Dermokozmetik” Meslek İçi Eğitim Semineri (27 -28 Mart 2010)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“ Diyabet” Meslek İçi Eğitim Semineri (04/2010)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“Romatizmal Hastalıklar/Artrit”
Meslek İçi Eğitim Semineri (29.05.2010)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi

“Koroner Arter Hastalıklarında Eczacının Rolü”
Meslek İçi Eğitim Semineri (26.06.2010)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“İyi Eczacılık Uygulamaları-Klinik Eczacılık- Farmasötik Bakım”
Meslek İçi Eğitim Semineri (02/2011)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“Eczane Yönetimi” Meslek İçi Eğitim Semineri (26.02.2011)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“Danışman Eczacı” Meslek İçi Eğitim Semineri (27.02.2011)

Türk Eczacıları Birliği 11. Türkiye Eczacılık Kongresi (18 – 21 Ekim 2012)

Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi
“Eczacılık İşaret Dili Kursu” (19.01.2013)

Tedavide Kullanımda Olan Antikolinergik İlaç (Spazm Giderici ve Ağrı Kesici)
Kombinasyonlarında Kullanılan Etken Maddeler e Kimyasal Yapıları (Prof. Dr.
Doğu NEBİOĞLU danışmanlığında lisans eğitimi araştırma projesi (2009-2010).