

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

**SENİL OSTEOPOROZDA VASKÜLER KALSİFİKASYONUN
BİR GÖSTERGESİ OLARAK SERUM FETUİN-A DÜZEYLERİ
VE AORTİK KALSİFİKASYON SKORLAMASININ
İNCELENMESİ**

Dr. Emre ÖZBEK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2015**

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

**SENİL OSTEOPOROZDA VASKÜLER KALSİFİKASYONUN
BİR GÖSTERGESİ OLARAK SERUM FETUİN-A DÜZEYLERİ
VE AORTİK KALSİFİKASYON SKORLAMASININ
İNCELENMESİ**

Dr. Emre ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Tezin başından son noktasına kadar her aşamasında eşsiz bilgi ve tecrübelerini tüm inceliği ve içtenliğiyle benimle paylaşan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimi süreci boyunca her yönden bana destek olan geriatri ailesine teşekkürü borç bilirim.

Tezin hazırlanması sırasında laboratuvar desteğini sağlayan Prof. Dr. Filiz Akbıyık hocama ve biyokimya laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Fetuin-A hakkında çalışmalarını benimle paylaşan ve tezimde çalışmalarından faydalanma imkanını bana sunan Dr. Katsuhito Mori' ye ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana yardımcı olan tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

Özbek Emre, Senil Osteoporozda Vasküler Kalsifikasyonun Bir Göstergesi Olarak Serum Fetuin-A Düzeyleri ve Aortik Kalsifikasyon Skorlamasının İncelenmesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2015. Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar, geriatric popülasyonda sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır. Her iki hastalığın patofizyolojisi değerlendirildiğinde ortak noktalar göze çarpmaktadır. Serum Fetuin-A, ortak mekanizmalardan biri olup osteoporozda ve kardiyovasküler risk göstergelerinden biri olan vasküler kalsifikasyonda düzeyi azalmaktadır. Literatürde osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte senil osteoporoz, vasküler kalsifikasyon ve serum Fetuin-A arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma olmaması çalışmanın oluşturulmasında önemli rol oynamıştır. Çalışmada 1 Haziran 2014 – 30 Eylül 2014 tarihleri arasında geriatri polikliniğine başvuran 70 yaş ve üstü toplam 70 hasta incelendi. 23 hasta osteoporozu olan, 47 hasta osteoporozu olmayan grupta yer aldı. Osteoporozu neden olabilecek ikincil hastalıklar dışlandı. Hastalardan serum biyokimya değerleri ve serum Fetuin-A düzeyi için kan örnekleri alındı. Her hastadan KMD ve 2 yönlü lomber grafi istendi. Osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan iki grup arasında aort kalsifikasyon skorları ve serum Fetuin-A düzeyleri açısından değerlendirme yapıldığında osteoporozu olan grupta osteoporozu olmayan gruba göre daha düşük serum Fetuin-A düzeyleri ve daha yüksek aortik kalsifikasyon skorları tespit edildi, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte hastalar KMD skorlarına göre osteoporoz, osteopeni ve normal KMD skoru olmak üzere üç grupta incelendiğinde osteoporozu olan grupta serum Fetuin-A düzeyleri en düşük, KMD skoru normal sınırlarda olan grupta serum Fetuin-A düzeyleri en yüksek saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da serum Fetuin-A düzeylerinin osteoporozu olan grupta daha düşük olduğu görüldü. Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ortak patofizyolojik sürecin aydınlatılması, serum Fetuin-A düzeyinin senil osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık risk belirteci olarak klinik kullanımının yaygınlaştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: senil osteoporoz, kardiyovasküler hastalık, aort kalsifikasyon skoru, serum Fetuin-A

ABSTRACT

Özbek Emre, The Evaluation of Aortic Calcification Scores and Serum Fetuin-A Levels As A Predictor of Vascular Calcification In Senile Osteoporosis, Hacettepe University Medical Faculty, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2015. Osteoporosis and cardiovascular diseases are among common diseases seen in geriatric population. There are shared pathophysiological mechanisms between the two diseases. Serum Fetuin-A, which is one of the shared mechanisms and a predictor of cardiovascular diseases, is decreased in both osteoporosis and vascular calcification. Although in the literature, there are some studies about the relationship between osteoporosis and cardiovascular diseases; no study was found about the relationship between senile osteoporosis, vascular calcification, and serum Fetuin-A. This played an important role in designing the study. In this study, 70 patients aged 70 years and over, who were admitted to the geriatric medicine outpatient clinic between 1 June 2014 and 30 September 2014 were included. Twenty three patients had osteoporosis and 47 patients didn't have osteoporosis. The causes of secondary osteoporosis were excluded. Blood samples for serum biochemistry and serum Fetuin-A were collected from the patients. Every patient underwent DEXA for bone mineral densitometry and 2 sided lumbar graphs. When the groups who had and did not have osteoporosis were evaluated for aortic calcification scores and serum Fetuin-A levels, lower levels of serum Fetuin-A and higher degrees of aortic calcification scores were noted in the group who had osteoporosis; but no statistical difference was found between the two groups. When the patients were grouped as osteoporotic, osteopenic, and normal according to their bone mineral density scores; serum Fetuin-A levels were found to be lowest in the osteoporotic group and highest in the normal bone mineral density group. Although there was no statistically significant difference between the groups, it was important to determine the lowest Fetuin-A levels in the osteoporotic group. Further investigations are needed for highlighting the common pathophysiological mechanisms between osteoporosis and cardiovascular diseases, for generalizing the clinical practice of Fetuin-A as a predictor of senile osteoporosis and cardiovascular diseases.

Key Words: senile osteoporosis, cardiovascular diseases, aortic calcification scores, serum Fetuin-A

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	13
Osteoporoz Giriş	13
Osteoporoz Sınıflandırılması	15
Osteoporoz Fizyopatolojisi	17
Osteoporoz Kliniği, Tanısı Ve Yaklaşımlar	22
Osteoporoz Tedavisi	27
Fetuin-A	31
Genel Bilgiler	31
Kemik Ve Mineralizasyon	32
Metabolizma	34
Kardiyovasküler Sistem	36
Santral Sinir Sistemi	40
Fetuin-A' Nın Diğer Fonksiyonları	41
3. MATERYAL VE METOD	43
Çalışma Hastaları	43
Osteoporoz Tanısı	44
Aortik Kalsifikasyon Değerlendirilmesi	44
Serum Fetuin-A düzeyinin ölçülmesi	44

Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemi	45
Etik Kurul Onayı	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIşMA	55
KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHSG	: Alfa-2 Heremans Schmid glikoprotein
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BMP	: Kemik morfojenik protein (Bone morphogenic protein)
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C- reaktif protein
DEXA	: Dual enerji X-ray absorbtometri
EGYA	: Enstürümental günlük yaşam aktiviteleri testi
FMC	: Fetuin-mineral kompleksi
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GYA	: Günlük yaşam aktiviteleri testi
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
ISCD	: Uluslararası Klinik Dansitometre Grubu (International Society of Clinical Dansitometry Group)
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KMD	: Kemik mineral dansitometre
LH	: Luteinize edici hormon
MMSE	: Mini-mental durum değerlendirme testi
MNA	: Mini nutrisyonel değerlendirme
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer kappa protein
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroze edici faktör
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa no
1. Fetuin-A düzeylerinin osteoporoz, osteopeni ve normal gruplardaki dağılımı.	51

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa no
1. Osteoporotik Kırıklar için Risk Faktörleri	15
2. Postmenopozal ve senil osteoporoz karşılaştırılması	16
3. Artmış osteoporoz riski görülen hastalıklar	17
4. Demografik ve genel özellikler	46
5. Osteoporozun diğer geriatric sendromlar ve kapsamlı geriatric değerlendirme testleriyle ilişkisi	47
6. Osteoporoz olan ve olmayan grupların KMD t değerleri	48
7. Osteoporoz ve laboratuvar değerleri	49
8. Osteoporozun aort kalsifikasyon skorları ve Fetuin-A ile ilişkisi	50
9. Fetuin-A düzeylerinin KMD t skorları ve aortik kalsifikasyon skoru ile korelasyonu	52
10. Aort kalsifikasyon skoru ile KMD t skorları değerlendirmesi	53
11. Femur KMD T skoru ile aort kalsifikasyon skoru ve Fetuin-A ilişkisi	54
12. Lomber KMD T skoru ile aort kalsifikasyon skoru ve Fetuin-A ilişkisi	54

1. GİRİŞ

Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma ile görülme sıklığı artan hastalıklar grubunda yer almaktadır. Her iki hastalığın risk faktörleri ve patofizyolojik süreçleri incelendiğinde ortak noktalar göze çarpmaktadır. Bu nedenle osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar birbirinden bağımsız hastalıklar olarak değerlendirilmemelidir.

Literatüre bakıldığında osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları görmek mümkündür. Osteoporoz, aterogenez süreci ve vasküler kalsifikasyon mekanizmalarının kesişim noktalarını açıklamaya çalışan birçok teori öne sürülmüştür. Bu kesişim noktalarından birisi serum Fetuin-A olarak göze çarpmaktadır. Kardiyovasküler sistem, kemik fizyolojisi, inflamasyon süreci ve metabolik sistem üzerine etkileri ile Fetuin-A, ortak patofizyolojik sürecin köprülerinden bir tanesi olarak ele alınmalıdır.

Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini Fetuin-A ile değerlendiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen senil osteoporoz alt başlığı altında Fetuin-A ilişkisinin henüz değerlendirilmemiş olması, çalışmanın planlanmasında önemli bir rol oynamıştır.

Bu çalışmanın amacı, 70 yaş ve üzeri geriatric hastalarda kemik mineral yoğunluğu, aort kalsifikasyon skoru ve serum Fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişki düzeyini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Osteoporoz Giriş

Osteoporoz, kelime manası olarak incelendiğinde ‘gözenekli kemik’ anlamına gelmektedir. 1829 yılında Lobstein osteoporozu ‘porous bone- gözenekli kemik’ olarak tanımlamışken 1948’de Albright ‘too little bone in bone- kemik içinde çok az kemik’ olarak tariflemiştir (2).

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi; azalmış kemik gücü ve artmış kemik kırılabilirliği riski ile sonuçlanan mikromimari bozukluk ve kemik kırılabilirliği ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Azalmış kemik gücü, kemik mineral yoğunluğu dışında kemik yapım-yıkım oranı, kemik geometrisi (büyüklük ve şekil) ve mikromimari yapısı ile de yakından ilişkilidir.

Osteoporozda kemik yoğunluğunda azalma saptanmaktadır. Bu azalmanın osteomalaziden farkı ise kemik mineral/organik matriks oranında azalma olmamasıdır. Trabeküler kemik yapısı sıkılığını kaybeder (3). Bu durumun sonucu ise kemik mikromimarisinin bozulması ve kırılabilirlik riskinde artıştır. 70 yaş üzerinde senil osteoporozda ise kortikal ve trabeküler kemik kaybı birlikte görülmekte bu da özellikle kalça kırığı riskinde artış ile birlikte olmaktadır (4).

Zirve kemik yoğunluğuna erkek ve kadınlarda genel olarak 25 yaş civarında ulaşılır. 30-45 yaş sonrasında kemik yıkımının daha baskın olduğu dönem kendini gösterir. Bu dönemde yaklaşık olarak yıllık %0,3-0,5 kemik kaybı saptanabilmektedir. Kadınlarda menopoz döneminde ise kemik kaybı hızında östrojen eksikliğine bağlı olarak yaklaşık 10 kata kadar bir artış gözlenebilmektedir. Bu dönemde osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivitesinde artış patofizyolojide rol almaktadır (5). Senil osteoporozda ise hormonal, inflamatuvar ve nutrisyonel faktörlerin etkisiyle erkeklerde de kadınlardakine benzer oranlarda kemik kaybı meydana gelmektedir. Senil osteoporoz patofizyolojisinde değişen parathormon ve vitamin D düzeylerine bağlı olarak kalsiyum emilimi ve depolanmasında azalma ile birlikte azalmış osteoblastogenez, artmış adipogenez ve artmış osteoblast/osteosit apoptozu rol oynamaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 50 yaş üzeri kadınların yaklaşık %30’unun osteoporotik olduğu, erkek popülasyonunda ise 8 erkekten birinde kırık

riskinin mevcut olduğu açıklanmıştır (4). 80 yaş ve üzeri kadınlarda osteoporoz sıklığının %70 olduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 65 yaş ve üzeri geriatric yaş grubundaki erkeklerin %46.6'sında kadınların% 64.1'inde osteoporoz tespit edilmiştir (7).

Ülkemizde yapılan FRACTURK çalışmasında femur boynu osteoporoz sıklığı 50 yaş ve üzeri kadınlarda %12,9 bulunmuşken 80 yaş ve üzeri kadınlarda bu oran %37,7 olarak belirlenmiştir (8). ABD verileri incelendiğinde tahmini olarak %80'ini kadın popülasyonunun oluşturduğu 10 milyon osteoporoz vakası olduğu görülmektedir (9). Yıllık 1,5 milyon civarı kırık saptanan hastaların 700 bin civarı vertebral kırıklar olup çoğu vakanın asemptomatik kırığı olması nedeniyle radyolojik incelemelerde tesadüfi olarak teşhis konulmaktadır. Geriye kalan vertebral kırık vakalarında kifoz, sırt ağrısı, boya kısalma, erken doyma, konstipasyon, uyku bozukluğu, solunum sıkıntısı gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Yaklaşık olarak 300 bin kalça kırığı saptanan hastaların önemli bir bölümü ise hospitalize edilmektedir ve derin ven trombozu ile pulmoner tromboemboli açısından yüksek risk taşımaktadırlar (10). Kalça kırığı bu yaş grubunda önemli bir oranda mortalite ile sonuçlanmaktadır. Mortalite ile sonuçlanmayan olgularda da kırık sonrası gelişen fonksiyonel bağımlılık önemli morbiditeye yol açmaktadır. Yine yaklaşık olarak yıllık 250 bin radius kırığı tespit edilmektedir (11).

Osteoporoz ile ilişkili kemik kırıkları ABD ve Avrupa verilerinde kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre daha fazla görülmektedir, fakat diğer toplumlarda fark çok belirgin değildir, bu farkın oluşmasında genetik, fizik aktivite ve diyet ile etkili olabilir (11). Türkiye' de 2010 yılında 50 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde yaklaşık 24.000 kalça kırığı vakası olduğu tahmin edilmektedir, bu vakaların %73' ünü kadınlar oluşturmaktadır (8).

Tablo 1. Osteoporotik Kırıklar için Risk Faktörleri

<u>Modifiye edilemeyenler</u>	<u>Modifiye edilebilenler</u>
Erişkin yaşta (50 yaş üzeri) kırık öyküsü	Devam eden sigara öyküsü
Birinci derece akrabada kırık öyküsü	Düşük vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi (<58 kg)
Kadın cinsiyet	Östrojen eksikliği
İleri yaş	Erken menopoz ya da ooferektomi öyküsü
Beyaz ırk	Uzamış premenstrüel amenore (>1 yıl)
Demans	Düşük kalsiyum alımı
	Aşırı alkol tüketimi*
	Bozulmuş görüş alanı
	>3 ay sistemik kortikosteroid kullanımı
	Tekrarlayan düşmeler
	Yetersiz fizik aktivite
	Düşük sağlık koşulları/kırılgan olmak

*Aşırı alkol tüketimi günde 18 gramdan daha fazla tüketimi ifade eder; 533 ml ya da fazlası bira, 207 ml ya da fazlası şarap, 59 ml ya da fazlası ispiroya denk gelmektedir. (Harrison's Internal Medicine 18. Edition'dan uyarlanmıştır)

Osteoporoz Sınıflandırılması

Osteoporozun günümüzde çok çeşitli sınıflandırma kriterleri mevcuttur. Yaşa, lokalizasyona, tutulan kemik dokuya, etyolojiye ve histolojik görünümüne göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Etiyolojik olarak sınıflandırmada primer ve sekonder osteoporoz kavramları gündeme gelmektedir. Primer osteoporozda sebep bilinmezken yaşa göre juvenil, idiyopatik ve involüsyonel osteoporoz olmak üzere üç farklı alt gruba ayrılmaktadır. İnvölüsyonel osteoporoz ise postmenopozal osteoporoz ve senil osteoporoz olmak üzere iki ayrı alt başlık halinde incelenmektedir.

Riggs ve Melton, postmenopozal osteoporoz için tip 1 osteoporoz, senil osteoporoz için tip 2 osteoporoz kavramlarını ortaya koymuşlardır (12).

Tip 1 osteoporoz, postmenopozal kadınlarda östrojen eksikliği ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Hipogonadal erkeklerde, ağır egzersiz ve anoreksiya nervosaya bağlı amenore/oligomenore durumlarında da görülebilir. Trabeküler kemikte kayıp

kortikal kemik kaybına oranla daha fazladır, osteoklastik aktivite artışı temel sorumlu mekanizma olarak göze çarpmaktadır. Azalmış östrojen, osteoklastik aktiviteyi artırıcı sitokinlerin serumda artışına neden olmaktadır. Laboratuvar bulguları olarak serum parathormon ve kalsitriol düzeyleri azalırken idrarla kalsiyum atılımı artar (2). Klinik olarak trabeküler kemiğin daha yoğun olduğu vertebra ve radius kırıklarında artış gözlemlenir.

Tip 2 osteoporoz, yaşlanma süreci ile ilişkili osteoporoz tipidir. Yetmiş yaş ve üzeri kadın ve erkekleri aynı oranda etkilemektedir. Osteoblastik aktivitenin azalması patofizyolojide rol oynamaktadır. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı düzeyleri benzerdir. Senil osteoporoz patogenezinde östrojen, testosteron, IGF-1, IGF-2 azalması, parathormon ve IGF bağlayıcı protein 2 artışı, vitamin D eksikliği, interlökin 6 artışı rol almaktadır (4). Tip 1 osteoporozdan farklı olarak kortikal kemiğin daha yoğun izlendiği femur, proksimal tibia ve kalça kırıkları daha fazla oranda meydana gelmektedir.

Tablo 2. Postmenopozal ve senil osteoporoz karşılaştırılması

	Postmenopozal osteoporoz	Senil osteoporoz
Yaş	50-70	>70
Kemik tutulumu	Trabeküler	Kortikal ve trabeküler
Kırık yeri	Vertebra ve el bileği	Proksimal femur ve humerus üst uç
Kemik Kaybı	Hızlı	Yavaş
Altta yatan neden	Menopoz	Yaşlanma

Sekonder osteoporoz ise altta yatan etyolojiye bağlı olarak gelişen osteoporoz alt grubudur. Endokrin, metabolik, hematolojik, romatolojik hastalıklar ve ilaç yan etkilerine bağlı olarak gelişebilir. Sekonder osteoporoz düşünülen hastalarda etyolojiyi ortaya koyma açısından hasta kliniği göz önüne alınarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar tetkiki, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, intakt parathormon, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum 25-hidroksi-vitamin D düzeyi, serum-idrar protein elektroforezi, TSH, serbest T4,

LH, FSH, prolaktin, testosteron (erkeklerde), östradiol (kadında), serum kortizol, 24 saatlik idrar kalsiyum, idrar homosistein, Bence-Jones proteinürisi, serum anti-gliadin antikorları, osteokalsin ve idrar piridinium peptid istenebilir (5).

Tablo 3. Artmış osteoporoz riski görülen hastalıklar

<p>Hipogonadal Hastalıklar Turner sendromu Klinefelter sendromu Anoreksia Nervosa Hipotalamik amenore Hiperprolaktinemi Diğer primer ya da sekonder hipogonadal durumlar</p> <p>Endokrin Hastalıklar Cushing Hastalığı Hiperparatiroidizm Tirotoksikoz Tip 1 Diabetes Mellitus Akromegali Adrenal yetmezlik</p> <p>Beslenme ve gastrointestinal bozukluklar Malnutrisyon Parenteral nutrisyon Malabsorbsiyon sendromları Gastrektomi Ciddi karaciğer hastalıkları, özellikle biliyer siroz Pernisiyöz anemi</p> <p>Romatolojik Hastalıklar Romatoid Artrit Ankilozan Spondilit</p>	<p>Hematolojik Hastalıklar/Malignansiler Multiple Myelom Lenfoma ve lösemiler Malignensi ilişkili parathormon ilişkili peptid üretimi Mastositoz Hemofili Talasemi</p> <p>Seçilmiş Kalıtsal Hastalıklar Osteogenezis İmperfekta Marfan Sendromu Hemokromatozis Glikojen Depo Hastalıkları Homosistinüri Ehlers-Danlos sendromu Porfiri Menkes sendromu Epidermolizis Bülloza</p> <p>Diğer İmmobilizasyon Kronik obstruktif akciğer hastalığı Gebelik ve laktasyon Skolyoz Multiple Skleroz, sarkoidoz, amiloidoz</p>
--	---

(Harrison's Internal Medicine 18. Edition'dan uyarlanmıştır)

Osteoporoz Fizyopatolojisi

Osteoporoz, artmış kırılma riski ile sonuçlanan azalmış kemik gücü ile karakterize bir iskelet sistemi patolojisidir. Yaşam süreci boyunca eski kemik osteoklastlar tarafından resorbe edilirken yeni kemik oluşumu osteoblastlar tarafından gerçekleştirilir. Bu süreç 'remodeling-yeniden yapılandırma' olarak adlandırılır. Remodeling süreci, osteositler tarafından ihtiyaç olan bölgede düzenlenir

(13). Remodeling sürecine göre osteoklast aktivitesinde orantısız artış ya da osteoblastik aktivitenin yetersiz kalması osteoporoz fizyopatolojisinde rol oynamaktadır (14, 15).

Zirve kemik kütlesine yaşamın 3. dekadında ulaşılır. Düşük zirve kemik kütlesi, muhtemelen ileri yaşamda osteoporoz sürecinde rol almaktadır. Ayrıca ileri yaş, seks steroid eksikliği, lipid oksidasyonu, azalmış fizik aktivite, glukokortikoid kullanımı ve düşmeye yatkınlık artmış kırık riskine yol açan diğer sebeplerdir.

Zirve kemik kütlesi: Zirve kemik kütlesi, yaşam sürecinde ulaşılan maksimum kemik kütlesidir. Ulaşım zamanı net olarak bilinmese de çoğu birey için 3. dekatta meydana gelmektedir. Genetik, hormonal, çevresel değişiklikler, kemik mineral yoğunluğu ölçülen kemik yeri ve ölçüm metodu değişkenlerine göre farklılıklar gözlenebilmektedir.

Genetik: İnsanlarda kemik mineral yoğunluğundaki farkların genetik temeli mevcuttur. İnsan genom çalışmaları bugüne dek kemik mineral yoğunluğunu etkileyen yaklaşık 80 genetik lokus belirlemiştir (16, 17). Bu lokuslerin ciddi bir kısmı Wnt/beta-catenin sinyal yolağı, nükleer faktör kappa-B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin reseptör aktivatör yolağı ve mezenşimal hücre farklılaşması ile ilişkilidir.

Bireysel genetik varyasyonların kemik mineral yoğunluğuna etkisi azdır. Henüz kemik kırıkları ya da kemik mineral yoğunluğu azalmasına yönelik genom bazlı çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle aynı genlerin kemik kırıkları ve kemik mineral yoğunluğu kaybı üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir (17).

Etnik varyasyon: Afrikan Amerikalılar beyaz ırka göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahipken Asyalı Amerikalılar daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahiptir. Afrikan Amerikalılarda kalça kırığına, klinik vertebra kırığına göre daha düşük oranlara rastlanılmaktadır. Hispanikler ve Asyalı Amerikalılarda beyaz ırka göre daha düşük oranda kalça kırığı görülmektedir. Kemik mineral yoğunlukları arasındaki fark, vücut büyüklüğüne göre düzeltildiğinde azalmakta, hatta kaybolabilmektedir (18).

Cevresel faktörler: Optimal kemik kütlesine ulaşım, vücut büyüklüğündeki artış ve kas gücünden kaynaklanan iskelet yükü ile yakından ilişkilidir (19). Çocukluk çağında kemik gücü optimizasyonunun gelecekte kemik kırığı üzerine

etkisi mevcuttur. Seksüel gelişim sırasında edinilen uygunsuz vücut kompozisyonu, sub-optimal kemik gücüne yol açabilir. Çocukluk çağında fiziksel aktivite kemik kütlesini ve yoğunluğunu artırır. Çocukluk çağı kronik hastalıkları da tam tersine kemik sağlığını tehdit eder, bu dönemde kırıklara ya da yetişkin çağda kırıklara neden olabilir (20). Çocukluk çağında bozulmuş kemik gelişimi için risk faktörleri gecikmiş maturasyon, malnutrisyon, kas hastalıkları, azalmış fiziksel aktivite, kronik inflamasyon ve steroid kullanımını içermektedir.

İleri yaş: Hem erkek hem de kadın cinsiyette ilerleyen yaşla birlikte kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki denge negatif yönde ilerler. Yaş ilişkili kemik kaybı, her iki cinsiyet için de zirve kemik kütlesine ulaşıldıktan hemen sonra başlamakla beraber çoğu kayıp 65 yaştan sonra meydana gelir. Erkekler, kadınlara göre osteoporozda daha az yatkındır. Bunun sebeplerinden birincisi ergenlik sürecinde daha fazla kemik edinmeleri, ikincisi ise erkeklerin kadınlar gibi ani östrojen kaybı sürecini yaşamamalarıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaşlı erkeklerde osteoporoz sıklığı %46.6 bulunmuşken yaşlı kadınlarda osteoporoz sıklığı %64.1 olarak saptanmıştır (7). Bakımevlerinde kalan yaşlılarda osteoporoz riski en yüksektir. Bakımevlerinde kalan 80 yaş üstü kadınların %85' i osteoporotiktir. Kalça ve vertebra dışı kırıklar toplumda yaşayan yaşlılara göre bakımevinde kalan yaşlılarda 2,5-3,5 kat daha fazladır (21).

Atmış beş yaş sonrası kırıklar daha çok kortikal kemiklerde meydana gelir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan radius değerlendirmesi ve postmortem femur incelemesi yapılan 50-80 yaş grubu kadınlarda yaşlılıkta kemik kaybının artmış intrakortikal poroziteden kaynaklandığı gösterilmiştir (22).

Yaşlanma, kemik kütlesine olan etkilerinin yanında kemik kütlesinden bağımsız olarak kırık riskini de artırmaktadır. Aynı kemik mineral yoğunluğunda 20 yaş artış, 4 kat kırık riskini beraberinde getirmektedir. Ayrıca 3D kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanılan populasyon bazlı çalışmalarda kadınlarda erkeklere oranla daha fazla vertebral basınç gücünde azalma tespit edilmiştir (%-43 vs % -31). Femoral dayanıklılıktaki azalma da kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuştur (%-55 vs %-39) (23).

Elli yaş sonrasında kas gücü her on yılda yaklaşık olarak %10-20 azalır. Bu azalma düşme riskini, düşme ciddiyetini ve hatta günlük aktivite sırasında vertebraya uygulanan yükü dahi etkilemektedir. Vertebral basınç kuvveti yapılan aktiviteye göre değişmektedir (23).

Yaşlanma ile ilgili birçok dejeneratif hastalıkta rol oynadığı üzere osteoporozda da oksidatif stresin patofizyolojide yeri mevcuttur (24). İlerleyen yaşla östrojen eksikliğine bağlı artmış kemik yıkımı ile beraber artmış reaktif oksijen radikallerinin azalmış kemik yapımı ve artmış kemik yıkımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış reaktif oksijen radikalleri osteoblastlarda apoptozu indüklemektedir. Ayrıca reaktif oksijen radikalleri, RANKL-indüklenmiş osteoklast oluşumu, aktivasyonu ve yaşamı için kritik rol oynamaktadır (25).

Seks steroid eksikliği: Östrojen ya da androjen eksikliği; kemik yenilenme hızını artırarak, osteoklast ve osteoblast sayısını artırarak, artmış yıkım ve yapım (ya da değişmeyen yapım) kemik kaybına neden olur. Östrojen ya da androjen kemik yıkımını azaltır, kemik remodelingini düzenler, kemik yapım ve yıkımı arasında dengenin idamesine yardımcı olur. Bu etkiler hormonal etkileşimlerin osteoklast ve osteoblast öncüllerinin kemik iliğindeki yaşamlarına, osteoklastlar üzerindeki pro-apoptotik ve osteoblast ve osteositler üzerindeki anti-apoptotik etkilerin sonucudur (14, 15, 25).

Östrojen: Trabeküler kemik kaybı östrojen eksikliği ile yakından ilişkilidir (26). Fakat kortikal kemik kaybı daha çok yaşla ilişkilidir (25, 26). Menopoz ve 75 yaş arası dönemde kadınlar toplam kemik minerallerinin yaklaşık %22' sini kaybeder. Bu kaybın %13.3'ünün yaş ile, %7.75'inin ise östrojen çekilmesiyle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Femur boynunda %14 kayıp yaşla ilişkiliyken sadece %5.3 östrojen çekilmesiyle alakalıdır (27).

Menopoz kaynaklı hızlanmış faz trabeküler kemik kaybı, trabeküler perforasyon ve bağlantı kaybindan meydana gelir. Bu fazı birkaç yıl sonra daha yavaş seyirli kortikal kemik kaybı fazı izler. Yavaş faz, hem erkek hem de kadınlarda izlenir ve azalmış osteoblast sayısı ile ilişkilidir. Azalmış kemik duvar kalınlığı histolojik bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (28-30).

Östrojen eksikliği erkeklerde de osteoporoz gelişimine katkıda bulunmaktadır (31, 32). Androjen aromatisasyonu sonucu oluşan östrojenin östrojen reseptörleri

üzerine etkisinin erkeklerde iskelet homeostazına katkısı, aromataz ya da östrojen reseptör mutasyonu olan ya da aromataz inhibitörü verilen erkeklerde kemik anomalilerine rastlanması ile kanıtlanmaktadır (33). Östrojen reseptör eksikliği olan fare çalışmalarında hem erkek hem de dişi farelerde azalmış kortikal kemik kütlesi saptanması östrojen etkisinin kortikal kemiğe etkili olabileceğini düşündürmektedir (34).

Androjenler: Androjenler, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm ve komplet androjen insensitivite sendromlu erkeklerde düşük kemik kütlesine rastlanması ile kanıtlandığı üzere erkek iskelet homeostazında önemli yere sahiptir.

Fare çalışmalarında androjenlerin kemik koruyucu etkilerinin östrojen reseptörü üzerinden olmadığı gösterilmiştir (35, 36). Androjen reseptör uyarımının trabeküler kemik koruyucu etkisi gösterilmiştir (37).

Yaşlı erkeklerde osteoporoz sürecine yaşlanmanın, östrojen eksikliğinin ve androjen eksikliğinin ne derece katkısı olduğu henüz net olarak bilinmemektedir (36).

Lenfosit ve sitokinler: Hem yaşlanma hem de östrojen eksikliği sonucu kemik iliğinde artan reaktif oksijen radikalleri T ve B lenfosit artışına, nükleer faktör kappa B aktivasyonuna; interlökin 1, interlökin 6, interlökin 7, tümör nekrotizan faktör, prostoglandin E2, makrofaj koloni stimüle edici faktör ve RANKL gibi osteoklastojenik sitokin üretimi artışına neden olur (38, 39).

Glukokortikoid fazlalığı: Endojen ya da farmakolojik glukokortikoid fazlalığı osteoporoz nedenidir. İleri yaşa bağlı osteoporoz benzeri yapım-yıkım hızı düşüktür ve esas patoloji azalmış kemik formasyonudur (40). Glukokortikoid ilişkili osteoporoz vakaları vertebra, kosta ve kalça kırığı ile kemik kütlesinde fark edilebilir bir azalma olmaksızın başvurabilirler. Bu durum, kemik mineral yoğunluğu azalması dışındaki diğer patolojilerin esas rol oynadığını göstermektedir.

Glukokortikoid fazlalığı, direk olarak osteoblastogenezi baskılar, osteoblast ve osteosit apoptozunu indükler, osteoklast yaşam döngüsünü uzatır. İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve Wnt-beta katenin gibi lokal büyüme faktörlerinde değişim bu duruma katkıda bulunuyor olabilirler (41).

Okside olmuş lipidler: Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleri osteoporoz, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkiyi ortaya koymaktadır (42-44).

İlerleyen yaşa paralel kemik kaybı ve vasküler kalsifikasyon, kemik yoğunluğu ile ters orantılıdır (45). Artmış lipid oksidasyonu ve aberran Wnt sinyali sonucu osteoporoz gelişimi, durumu açıklayıcı bir bağlantı olabilir (46, 47).

Osteoporozda oksidatif stresin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin rolü:

Oksidatif stres ateroskleroz da dahil olmak üzere bir çok patolojik durumda hücrel fonksiyonları etkilemektedir. Aterosklerotik plakların bir özelliği de kalsiyum mineral birikimidir, bu durum vasküler osteoblastik hücrelerin kalsifiye vasküler hücrelere dönüşümünün bir sonucudur. Vasküler hücreler hidrojen peroksit ya da xantin/xantin oksidaza maruz bırakıldığında bu hücrelerin artmış osteoblastik farklılaşma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durumun aksine hidrojen peroksit ya da xantin/xantin oksidaza maruz kalan osteoblast hücrelerinde farklılaşmanın inhibe olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar oksidatif stresin vasküler ve kemik hücrelerinde farklılaşmayı zıt yönde etkilediğine bir kanıt olarak gösterilebilir (48).

Kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz, ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip iki hastalıktır. Kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen dislipidemi, oksidatif stres, inflamasyon, hiperhomosisteinemi, hipertansiyon ve diyabet ayrıca düşük kemik yoğunluğu ile de ilişkili bulunmuştur. İnflamasyonun ateroskleroz ve osteoporoz patogenezindeki yeri bilinmektedir. Aterogenezi azaltan statinlerin kemik oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan bisfosfonatların aterogenezi inhibe ettiği tespit edilmiştir. Mevcut bulgular kardiyovasküler hastalık ve osteoporozun birbirleriyle ilişkili hastalıklar olduğuna işaret etmektedir (49).

Osteoporoz Kliniği, Tanısı Ve Yaklaşımlar

Osteoporoz Kliniği: Osteoporoz, kemik kırığı olana dek klinik olarak sessizdir. Bu durum, herhangi bir şikayeti olmayan hastalarda osteoporoz olmadığı yanlış algısına sebep olabilirken aynı zamanda kalça ya da ekstremitte ağrısı ile yapılan başvuruların da neden olarak osteoporozla bağlanmasının yanlış teşhislere yol

açabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır. Ağrı şikayetinin, kırık ya da herhangi bir kemik deformitesi olmayan osteoporoz vakalarında mevcut ise osteomalazide görülebileceği unutulmamalıdır.

Vertebral kırıklar, osteoporozun en sık rastlanılan klinik bulgusudur. Vertebral kırıkların yaklaşık 2/3' ü asemptomatik olup teşhisleri düz grafilerde tesadüfen saptanmaktadır.

Kalça kırıkları osteoporozda yaygın görülmekte olup 80 yaş itibariyle kadınlarda %15, erkeklerde %5 civarında saptanmaktadır. Ayrıca femur başı subkondral yetmezliğine bağlı kırık dokü kaybı sonucu sekonder destrüktif osteoartrit de sık görülmektedir. Distal radius kırıkları (Colles kırıkları) kadınlarda menopoza sonrası erken dönemde izlenirken, kalça kırığı riski yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (50).

Osteoporoz Tanısı: Osteoporoz klinik tanısı; özellikle vertebra, kalça, humerus, kosta ve pelvis gibi kemik bölgelerde frajilite kırığı saptandığı zaman kemik mineral yoğunluğu ölçümüne gerek olmadan konulabilir. Frajilite kırıkları, düşük mesafeden düşme ya da major travmaya bağlı olmaksızın gelişen kırıkları tanımlamak için kullanılır. Kafatası, servikal kırıklar, el, ayak, bilek kırıkları frajilite kırıkları kapsamında yer almamaktadır. Tekrarlayan hasarlara bağlı stres kırıkları da bu tanımlama içerisinde değildir (51).

Frajilite kırığı yokluğunda, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun olarak yapılmış Dual-Enerji X-Ray Absorptiometri (DEXA) yöntemiyle kemik mineral yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısında standart test olarak kullanılmaktadır (52).

Kemik Mineral Yoğunluğu:

T skoru: Dünya Sağlık Örgütü, DEXA yöntemi ile yapılan hastanın kemik mineral dansitometresindeki genç ve yetişkin referans popülasyon arasındaki standart deviasyon farkını kullanarak kemik mineral yoğunluğu sınıflandırması oluşturmuştur (T skoru) (52). T skoru 2.5 standart deviasyon ya da altı, osteomalazi gibi diğer düşük kemik mineral yoğunluğu sebepleri ekarte edildiğinde osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. T skoru 1 ila 2.5 standart deviasyon arasında saptanırsa osteopeni olarak tariflenmektedir. Normal kemik mineral yoğunluğu, genç erişkin referans popülasyona göre 1 standart deviasyon aralığında yer almaktadır. T skoru < -2.5 olan bireyler kırık açısından yüksek risk grubunda yer almaktadır. Fakat T skoru -1.0 ile -

2.5 arasında olan grupta, bu kategoride çok daha fazla sayıda hasta olmasından ötürü kırık sayısı daha fazladır (50).

Z skoru: Z skoru, hastanın kemik mineral yoğunluğunun yaş grubu ile eşleştirilmiş kıyaslamasıdır. Z skoru -2.0 ve altında olması, yaş grubu aralığına göre düşük olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle Z skoru 2 standart deviasyon düşük olan hastalar eşlik eden steroid tedavisi gibi osteoporotik sürece katkıda bulunan faktörler açısından incelenmelidir (53).

Dünya Sağlık Örgütü kriterleri uygulanabilirliği: Dünya Sağlık Örgütü eşik değerleri, postmenopozal Kafkas ırkına mensup kadınlarda kırık riski değerlendirmesine göre belirlenmiştir. Erkek populasyon için benzer eşik değerler kullanılmasına ve benzer yaş ilişkili kırık riski olmasına rağmen bu sınırlar erkek grubunda çok net değildir (54). Uluslararası Klinik Dansitometre Grubu (ISCD), Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına yönelik önerilerde bulunmuştur. 50 yaş ve üzeri erkek ve postmenopozal kadın grupta kriterler uygulanabilirken, 50 yaş altı erkek ve premenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ile kırık riski arasındaki ilişkinin benzer olmamasından ötürü kriterlerin kullanımının uygun olmayacağı görüşündedir.

Dünya Sağlık Örgütü kriterleri çocuklarda kullanılmamalıdır. Henüz zirve kemik kütleline ulaşmamış grupta T skoru yerine Z skoru değerlendirmesi daha uygundur. Çocuklarda Z skoru değerlendirmesi için çok az sayıda iyi standardize edilmiş referans mevcuttur (55).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Metodu: Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için birçok yöntem mevcuttur. DEXA, kemik mineral yoğunluğu hakkında tutarlı bir tahmin sunabilmektedir. Bu nedenle DEXA klinik pratikte tanı koydurucu yöntem olarak kullanılmaktadır. Ultrasonografi ve kantitatif bilgisayarlı tomografi, klinikte daha nadir başvuru alan yöntemler arasında yer almaktadır (5).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yeri: Kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılacak hastalarda vertebra ve kalça ölçümleri, hastanın sağlığı açısından en önemli etkiye sahip bölgeler olması nedeniyle önerilir. Kalça ölçümleri kalça kırıkları için en yüksek prediktif değere sahip yöntemdir. Farmakolojik tedavi planlandığında vertebra ölçümleri, daha az varyasyon göstermesi ve tedaviye yanıtın daha iyi değerlendirilebilmesi açısından önem kazanmaktadır. Tanı için T skoru kullanılmaktadır. Yaşlı kadın populasyonda osteofitler ve vasküler kalsifikasyonlar,

ölçümleri karıştırıcı faktörler olabilmektedir. Bu durumda kalça ve 1/3 radius ölçümleri yeterlidir.

Tüm çalışmalarda kırık riski, kemik yoğunluğu ile ters orantılı olarak bulunmuştur (56-64). Bazı çalışmalar belirli bir bölgenin kırık riskinin değerlendirilmesinin en ideal olarak o bölgenin DEXA ölçümü olduğunu savunurken (65-68), diğer çalışmalar herhangi bir bölgenin DEXA ölçümünün tüm bölgeler için eşit oranda kırık riski değerlendirmesine yardımcı olabileceğini öne sürmüştür (69). Bu farklılık, klinik durumun değişkenliğinden kaynaklanıyor olabilir (70).

Ayırıcı Tanı: Azalmış kemik kütlesinin oluşumu, zirve kemik kütlesinin düşük olması, kemik yıkımının fazla olması veya remodeling sürecinde kemik oluşumunun yetersiz olmasından kaynaklanır. Osteoporotik bireyde bu üç sebep de sürece değişik oranlarda katkıda bulunmaktadır. Birçok postmenopozal kadında primer olarak kemik yıkımında artış gözlemlenmektedir. Kırık ve azalmış kemik mineral yoğunluğunun diğer sebepleri arasında osteomalazi, malignansi, Paget hastalığı ve hiperparatiroidizm yer almaktadır. Ayırıcı tanı için öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri kullanılabilir.

Kırık yoğunluğu kemik mineral yoğunluğuna göre beklenmeyecek kadar fazla olan ve kırık yerleri atipik olan hastalarda istismar akılda bulundurulmalıdır.

Düşük kemik mineral yoğunluğu, azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda renal osteodistrofi ile birlikte görülebilir. Ayırımını yapmak genellikle zordur, birçok vakada biyokimyasal değerler kullanılırken bazen kemik biyopsisi gerekebilmektedir (71-73).

Değerlendirme: Değerlendirmenin asıl amacı; osteomalazi, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm gibi yaş ve östrojen eksikliği dışındaki potansiyel müdahale edilebilen sebeplerin tespit edilmesidir (74).

İlk değerlendirme kırık risklerin değerlendirilmesi için detaylı anamnez, fizik muayene ve temel biyokimyasal testler ile başlamalıdır. Kırık – doksan yaş grubu hastalar için kırık riski değerlendirmesi adına Dünya Sağlık Örgütü'nün 'Fracture Risk Assesment Tool-FRAX' adlı bilgisayar tabanlı hesaplama yöntemi, 10 yıllık süreç için kalça ve diğer major osteoporotik kırıklar için tahmin sunabilmektedir.

Frajilite kırığı öyküsü, ilerleyen dönemde tekrar oluşacak kırıklar için önemli risk faktörüdür (75, 76). Vertebral kırığı olan bir kadın, %19 oranında bir sonraki yıl

başka bir kırığa maruz kalacaktır (75). 15.259 erkek ve 44.902 kadından oluşan 11 kohort çalışmanın metaanalizi önceki kırık öyküsü olan hastaların hiç kırığı olmayanlara göre herhangi bir kırık açısından daha riskli olduğunu ortaya koymuştur (RR 1,86 %95 CI 1.75-1.98) (77). Bu nedenle, frajilite kırığı olanların değerlendirme ve tedavisi önem kazanmaktadır.

Osteoporozla yakınlık sağlayan durumlar öykü ve fizik muayene ile ortaya konabilir. Sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, fiziksel inaktivite ve kötü beslenme gibi yaşam tarzı faktörleri sorgulanmalıdır. Ayrıca boy ve kilo ölçümü yapılmalıdır.

Laboratuvar değerlendirme böbrek ve karaciğer hastalığı, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, Cushing sendromu, subklinik hiperkortizolizm, erken menopoz, çölyak hastalığı, idiyopatik hiperkalsiüri ve bağ doku hastalıklarını teşhiste yardımcı olabilmektedir.

T skoru -2.5 ve altında olan hastalar ve/veya frajilite kırığı olan hastalarda temel olarak biyokimya profili (kalsiyum, fosfor, albumin, total protein, kreatinin, karaciğer enzim testleri, elektrolitler), 25 hidroksi vitamin D, tam kan sayımı ve tanı frajilite kırığına bağlı olarak konulmuşsa DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır (51, 74, 78, 79).

Düşük Z skoru: Düşük Z skoru saptanan hastalarda daha kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır. Osteoporozla yakınlık sağlayan ek patolojiler açısından hastalar incelenmelidir (80).

Ek değerlendirme: İlk değerlendirmesinde anormallik saptanan ya da öykü ve fizik muayenenin şüpheli olduğu durumlarda ek laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulur.

Yeterli kalsiyum alımının ve gastrointestinal problemleri olan hastaların değerlendirmesinde 24 saat idrar kalsiyum ve kreatinin ölçümü yararlıdır. Ayrıca böbrek taşı olan hastalarda idiyopatik hiperkalsiüri değerlendirmesinde yardımcı olmaktadır.

Açıklanamayan anemi, düşük vitamin D ve/veya düşük idrarla kalsiyum atılımı olan hastalar çölyak hastalığı açısından test edilmelidir.

Açıklanamayan anemi, hiperkalsemi, kilo kaybı, proteinüri saptanan hastalar kanser ve multiple myelom açısından incelenmeli ve serum-idrar protein elektroforezi istenmelidir.

Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, böbrek taşı öyküsü olan hastalarda serum paratiroid hormon ölçülmelidir.

Açıklanamayan osteoporozu ve vertebral kırığı olan hastalarda Cushing sendromu/ subklinik hiperkortizolizm açısından idrar kortizol düzeyi gönderilmelidir.

Kemik turnover belirteçleri rutin olarak ölçülmemektedir. Klinik çalışmalarda teröpatik ajanların çalışma mekanizmasını anlamak için kullanılır. Kemik turnover belirteçlerinin klinik pratikte rolleri kırık riski değerlendirmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve terapi kompliyansının ölçümü olarak sıralanabilir. Biyolojik ve laboratuvar varyasyonları, klinik pratikte yaygın kullanımlarını kısıtlamaktadır (80).

Osteoporoz Tedavisi

Osteoporotik hastalarda temel hedefler kırıkların önlenmesi, kırık halinde oluşan ağrı palyasyonu ve fonksiyon devamının sağlanmasıdır. Nonfarmakolojik yöntemler ile beraber mevcut ilaç tedavisi kemik kaybını önlemekle birlikte kemik kırığı riskini de azaltmaktadır. Çalışmalar düşük kemik yoğunluğuna sahip, düşme açısından riskli olan kadınların kırık açısından yüksek riskli grupta yer aldığını, bu riskin kilo dengesini sağlama, yürüyüş egzersizleri, uzun etkili benzodiazepin kullanımından kaçınma, kafein alımını azaltma ve görme fonksiyonlarını düzeltme ile azaldığını göstermiştir (81-84). Hastaları düşme riskine karşı bilinçlendirmek ve yaşlı hastaları düşme risklerinin tespit edilmesi ve azaltılması açısından değerlendirmek büyük öneme sahiptir.

Kırığı olan hastalarda ağrı palyasyonu için sıcak hidroterapi, nazik fizyoterapi, uygun yatak istirahati, basit analjezik tedavi, myorelaksan tedavi ve hatta akut analjezik etkisi göz önüne alınarak kalsitonin verilebilir (referans).

Osteoporoz tedavisinde farmakolojik tedavi bazında osteoklast aracılıklı kemik yıkımını önleyici (antiresorptif tedavi), her ne kadar 60-70 yaş grubu hastalarda osteoklastik aktivite artışı kilit rol oynamasa dahi kullanılmaktadır. Bu nedenle azalmış osteoblastik aktivite ile seyreden durumlarda, yeni kemik oluşumu azalmış dahi olsa kemik yıkımı önlenmesi nedeniyle artmış kemik mineral yoğunluğu elde edilebilir. Ayrıca osteoblastik aktiviteyi uyaran paratiroid hormon gibi tedavi yöntemleri de mevcuttur (85).

Antiresorptif tedavi kalsiyum ve vitamin D desteği, hormon replasman terapisi, kalsitonin ve bisfosfonat tedavisini içermektedir. Osteoblast ve yeni kemik oluşumunu uyarıcı tedaviler ise sodyum florid, androjenler, intermitan paratiroid tedavisidir. Tip 2 osteoporoz azalmış osteoblastik aktivite ile ilişkili olduğundan osteoblast uyarıcı tedavi daha uygun olmaktadır. Fakat anabolik tedavilerle ilgili ciddi problemler söz konusudur. Androjen kullanımında virilizasyon ve hepatik toksisite, florid tedavisi ile artmış kemik ağrısı ve azalmış kemik kalitesi örnek olarak verilebilir. Parathormon tedavisi tek başına başarılı olup bisfosfonatlarla kullanımı onay almamıştır (86, 87).

Kalsiyum, vitamin D, kalsitriol: Diyetle kalsiyum desteği adolesanlarda kemik kütesini artırırken, ileri yaş grubunda kemik kaybını azaltır (88, 89). Günlük kalsiyum alımı 400 mg altında olan tüm hastalara kalsiyum desteği verilmelidir. Kalsiyum desteğinin osteoporotik hastalarda kırık riskini azalttığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (89-91). Önerilen kalsiyum dozları yetişkinler için 1000 mg/gün, osteoporotik postmenopozal kadınlar için 1500 mg/gün, adolesan grup için 1200 mg/gündür (81, 92-95).

Vitamin D eksikliği, kalsiyum eksikliği gibi önemli bir problemdir. Vitamin D düzeyi için alt sınır 30 ng/mL kabul edilmektedir. 25 OH Vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml arası vitamin D yetersizliği, 20 ng/ml altı vitamin D eksikliği, 10 ng/ml altı ise ağır vitamin D eksikliği olarak tanımlanır (96). Önerilen günlük destek 400-800 ünedir. Düşme ve kırıkların önlenmesi için en az 800 IU verilmelidir. Yaşlı osteoporotik hastalarda günlük dozu 1000-1200 IU üzerine çıkılmamalıdır. Bazı çalışmalarda vitamin D3 ve kalsiyum replasmanının kalça ve diğer nonvertebral kırıkları %43' e kadar azalttığı gösterilmiştir (161). Kalsitriol tedavisi ise hiperkalsemi ve hiperkalsüri açısından takip gerektirmektedir.

Östrojen: Östrojen eksikliği, postmenopozal kadınlarda kemik kaybının iyi bilinen bir sebebidir (97). Amenoreik olan genç kadınlarda siklik medroksiprogesteronun kemik yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir (98). Birçok çalışmada östrojen replasmanının artmış kemik yoğunluğuna, azalmış üriner biyokimyasal yıkım belirteçlerine ve azalmış kırık riskine neden olduğu gösterilmiştir (99-102). Fakat östrojen tedavisi ciddi riskleri beraberinde getirmektedir. Karşılanmamış östrojen, artmış uterus kanseri riski ile birlikte

özellikle aile öyküsü pozitif olan hastalarda meme kanseri için artmış kümülatif riske sahiptir. Ayrıca hormon replasman terapisinin artmış akut myokard infarktüsü ve inme riski ile birlikteliği gösterilmiştir (102).

Selektif östrojen reseptör modülatörleri günümüzde osteoporoz için kullanılmaktadır. Raloksifen, bu grubun bir üyesidir. 60 mg/gün kullanılan raloksifenin vertebral kırık riskini %30 azalttığı gösterilmiştir (103). Ancak derin ven trombozu riski mevcuttur ve östrojenin yarattığı risk ile benzerdir. Kalça kırığı ile ilgili kanıtının olmaması nedeniyle senil osteoporozda tercih edilmez.

Kalsitonin: Salmon kalsitonin, osteoklast fonksiyonunu azaltarak kemik yıkımını azaltır (104). Kalsitonin, hem subkutan enjeksiyon hem de intranazal sprey formunda mevcuttur. Osteoporoz tedavisi için 200 IU kullanılır (105). Yan etki profili olarak bulantı ve flushing nadir olarak görülmektedir. Tedavinin maliyetli olması ve tedaviye uyumsuzluk sorunları mevcuttur. Kalsitoninin santral etkili olduğu düşünülen analjezik etkisi mevcuttur. Nazal salmon kalsitoninin postmenopozal kadınlarda erken dönemde spinal kemik kaybını azalttığı gösterilmişken periferik iskelete etkisi kanıtlanmamıştır (106, 107). Bu nedenle senil osteoporozda ön planda tercih edilmez.

Bisfosfonatlar: Bisfosfonatlar, sentetik pirofosfat analoglarıdır. Etkilerini osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek gösterirler (108). Bu bileşikler hidroksiapatit kristallerine sıkıca bağlıdır. Kemik rezorpsiyonu sırasında hidroksiapatit kristallerine bağlı bisfosfonatlar salınır, osteoklastlar tarafından emilir ve bu hücrelerin kemik resorbe edici etkisini inhibe ederler. Bisfosfonatlarla çevrili kemik yüzeyler ayrıca ardışık gelen osteoklastlarca bağlanmaya daha az elverişli hale gelmektedir.

Osteoporoz tedavisinde klinik olarak kullanılan bisfosfonatlar alendronat, risedronat, ibandronat ve zolendronattır. Bir başka bisfosfonat olan etidronat günümüze osteoporoz tedavisi için onay almamıştır. Risedronat 35 mg, alendronat 70 mg preparatları mevcuttur. Risedronat ve alendronat haftalık kullanılırken ibandronat ayda bir kullanılmaktadır. Alendronat ve risedronatın devamlı kullanımı halinde vertebral, nonvertebral ve kalça kırık riskinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (109). Hem kadın hem de erkek cinsiyette endikasyonu vardır.

Bisfosfonat tedavisi ile ilgili sorunlar da mevcuttur. Tüm bisfosfonatlar düşük emilim oranına sahiptir, bu nedenle aç karnına alınması önerilmektedir. Özefagus

irritasyonuna neden olabilmeleri nedeniyle aç karnına ve bol suyla alınmaları gerekir, 30-45 dakika yemek için beklenmelidir. Özefajit,özefajiyal ülser ve striktür vakaları bildirilmiştir. Ayrıca atriyal fibrilasyon insidansını artırabildiğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Özellikle zolendronatın kanser hastalarında çene osteonekrozuna sebep olabildiği bilinmektedir (4). Beş yıldan uzun süreli kullanımlarda da atipik femur shaftı kırıkları görülebilmektedir (110).

Paratiroid hormon: Endojen parathormon 84 aminoasitten oluşmaktadır. Eksojen analogu, teriparatid ise 34 aminoasitten oluşmaktadır. Parathormon, günlük olarak düşük dozlarda uygulandığında osteoporotik hastalarda artmış kemik yıkımı ve hiperkalsemiye neden olmadan yeni kemik oluşumuna neden olmaktadır. Ondokuz aylık tedavi sürecinde vertebral kırık riskinin %65, nonvertebral kırık riskinin %45 azaldığı gösterilmiştir. Bu etkiler önceden bisfosfonat almış hastalarda daha az olarak saptanmıştır. Bu anabolik tedavinin henüz bisfosfonatlarla beraber kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir (111). Yan etki olarak kas ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı ve bulantıya sebep olabilmektedir. Fare çalışmalarında osteojenik sarkom gelişme riski görülmüşken teriparatid alan sadece bir vakada osteojenik sarkom bildirilmiştir (112). Tedavinin maliyeti ve uygulama yöntemi kısıtlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Stronsiyum ranelat: Stronsiyum ranelat, hem bisfosfonatlar gibi kemik yıkımını azaltırken hem de teriparatid gibi yeni kemik oluşumunu indükler. İlaç granül formunda olup su ile süspanse edilmelidir. Yavaş absorbe edilmesi nedeniyle yemekten en az 2 saat sonra, tercihen yatarken alınmalıdır. Stronsiyum ranelat 1 yıl kullanımında vertebra kırığı riskini %49 azaltmaktadır. SOTI, TROPOS ve PROFF çalışmalarıyla ileri yaştaki hastalarda da hem kalça hem vertebra kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Yan etki olarak bulantı, diyare ve baş ağrısına neden olabilmektedir. İlaç kullanan grupta venöz tromboemboli sıklığında artış gözlenmiştir (111). Erkek hastalarda endikasyonu yoktur. Son dönemde çıkan kardiyovasküler risk artışı ile ilgili yayınlardan sonra kardiyovasküler hastalıkları olan yaşlılarda kullanımına bir çekince gelmiştir (113).

Denosumab: Denosumab, yılda iki kez subkutan olarak uygulanan, postmenopozal kadınlarda 3 yıllık uygulama sonucunda vertebra, kalça ve nonvertebral kırıklarını sırasıyla %70, 40 ve 20 azalttığı gösterilmiş olan osteoporoz

tedavisinde kullanılan yeni bir ajandır. Gonadotropin releasing hormon tedavisi alan prostat kanserli erkeklerde yapılan çalışmada kemik kütlesini artırdığı ve vertebra kırığı tekrarlarını azalttığı gösterilmiştir. Denosumab, RANKL karşıtı insan monoklonal antikorudur. Denosumab, RANKL' a bağlanarak osteoklast öncüllerinden matür osteoklast oluşumunu engeller. Ayrıca osteoklastların yaşam süresini kısaltır. Yan etkileri olarak hipokalsemi, enfeksiyona yatkınlık, dermatit ve döküntü gibi dermatolojik yan etkiler sayılabilir (114).

Fetuin-A

Genel Bilgiler

Pederson, ilk olarak 1944 yılında fetuini, sığır fetal serumundan izole etmiştir (115). O dönemden bu yana, şu anda Fetuin-A olarak bilinen fetuin proteininin kemik ve mineral doku, metabolizma, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemine ilişkin bir çok rolü aydınlatılmıştır (1).

İsmlendirme: Pederson, sığır fetal serumdan elde ettiği proteinin adını Fetuin olarak isimlendirmiştir (115). Fare plazmasından elde edilen 'countertripsin' fetuinin homologu olarak belirlenmiştir. İnsan analogu ise 'alfa 2-HS- glikoprotein' ya da 'alfa 2 Heremans-Schmid glikoprotein (AHSG)' olarak adlandırılmıştır (116). Yakın dönemde Fetuin-B adında ikinci bir fetuin aile üyesi keşfedildiğinden orijinal fetuin 'Fetuin-A' olarak kullanılmaya başlanmıştır (117).

Fetuin-A gen, protein yapı ve posttranslasyonel modifikasyonlar: İnsan Fetuin-A geni, 3. Kromozom üzerinde yer almaktadır (3p27) (118). Fetuin-A sistein proteaz inhibitör grubundan oluşan sistatin süper ailesi üyesidir (116, 119, 120). 2 amino terminal sistatin benzeri halka ve bir karboksi terminal halkası mevcuttur. Fakat ilginç olarak pürifiye Fetuin-A diğer sistein proteaz inhibitörleri gibi papain ve katepsini inhibe edememektedir (121). Çok yakın zamanda meprin adlı bir metalloproteinazı inhibe edebildiği gösterilmiştir (122).

Fetuin-A' nın bir belirgin biyokimyasal özelliği ise apatitlere yüksek afinitesidir. Amino terminallerden ilkinin kalsiyum bağlayıcı alanları mevcuttur. Aynı bölge TGF-beta bağlayıcı alanı da içermektedir (123).

Fetuin-A'nın posttranslasyonel modifikasyonları N ve C terminal polipeptid proteolizisi, serin rezidülerinin fosforilasyonu (insülin sinyalini inhibe ettiği ve ektojik kalsifikasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir), N ve O glikozilasyonu içermektedir (123, 124).

Fetuin-A' nın üretimi ve regülasyonu: Embriyogenez esnasında Fetuin-A beyin, karaciğer, kemik, respiratuar ve kardiyovasküler sistemde eksprese edilir (125). Doğumdan sonra asıl sentez yeri karaciğerdir (126). Salınan Fetuin-A kemiklere taşınır ve mineralize matrikste depolanır (127). Yeni bir çalışma osteoblastların da lokal olarak Fetuin-A ürettiğini göstermiştir (128). Fetuin-A, akut faz reaktanı olarak sınıflandırılır. Travma hastalarında serum düzeyinin azalması nedeniyle negatif akut faz reaktanı kabul edilir (129). Bakteriyal infeksiyonlarda da Fetuin-A düzeyleri düşük bulunmuştur (130). Fare hepatositlerinde TNF-alfa ile Fetuin-A gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (131). İnsan hepatositlerinde Fetuin-A interlökin 6 ve interlökin 1 ile azalırken deksametazon ve yüksek glukoz konsantrasyonları ile upregüle olmaktadır (132).

Kemik ve Mineralizasyon

TGF-beta süperalesi antagonisti olarak Fetuin-A: Fetuin-A, kalsiyum ve TGF-beta'ya bağlanarak kemik metabolizmasını düzenlemektedir. Kemik gelişimi ve normal idamesi sıkı şekilde kontrol edilmektedir (133). Kemik metabolizmasında yer alan birçok hormon ve sitokin içinde TGF- beta ve bone morphogenetic protein (BMP) kritik rollere sahiptir (134). Demetriou, Fetuin-A' nın direk olarak TGF-beta ve BMP' ye, TGF-beta'nın reseptörünün ekstraselüler halkası ile benzer yapısı sayesinde bağlandığını göstermiştir (135). Kemik doku diferensiasyonu için optimal TGF-beta 1 gerekli iken yüksek doz ise mineralizasyonu inhibe etmektedir. Bu nedenle Fetuin-A/TGF-beta 1 oranı uygun osteogenez için kritiktir (136).

Jahnen-Dechent, genetik olarak Fetuin-A eksik farelerle yaptığı çalışmada farelerin ve bir sonraki kuşak farelerin belirgin bir anatomik anomalisi olmadığını gözlemlemiştir (137). Bu çalışma sonucunda fetuinin osteogenezde çok ciddi bir rolü olmadığı düşünülmüştür. Fetuin-A, postnatal dönemde karaciğerden sentezlenir ve kemik dokuda birikir. Bu nedenle biyolojik etkisini göstermesi için belli bir eşik değerde birikmesi gerekmektedir (138).

Fetuin-A eksik fareler detaylı incelendiğinde kondrosit diferansiasyonu ve büyüme plağı organizasyonunun bozulduğu gözlenmiştir. Bu durum uzun kemik gelişiminin yavaşlamasına neden olmuştur. Bu deneyde farelerde TGF-beta'nın kemik oluşumunun arttığı, daha kalın kortikal kalınlığa sahip olduklarını, hızlanmış trabeküler kemik oluşumu ve kemik yüzeyde artmış osteoblast sayısı saptanmıştır (139). Bu bulgular Fetuin-A' nın TGF-beta ve BMP yoluyla postnatal kemik gelişimini düzenleyebileceğini göstermektedir.

Kalsifikasyon inhibitörü olarak Fetuin-A: Osteogenezdeki rolünün yanı sıra Fetuin-A' nın fizyolojik kalsifikasyon inhibitörü olarak da rolü mevcuttur. N-gliserofosfata maruz bırakılmış rat kafatası osteoblastlarında in vitro olarak apatit oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (140). Fetuin-A eksik farelerde mineral/vitamin D zengin diyet sonucunda böbrek, akciğer, paravertebral kas gibi dokuların küçük damarlarında kalsifiye lezyonlar saptanmıştır (141).

Ektopik kalsifikasyon inhibitörü olarak Fetuin-A: Bu güne dek yapılan çalışmalar Fetuin-A' nın çözümlü mineral kompleksi oluşturarak kalsifikasyonu inhibe ettiğini desteklemektedir (142). Price, bu kompleksi kalsiyum, fosfat ve Fetuin-A' dan oluşan FMC (Fetuin-mineral kompleksi) olarak adlandırmıştır (142). Heiss ise aynı oluşuma kalsiprotein partikülleri ismini vermiştir (143). Fetuin-A' nın kompleks oluşturarak mineral süpersaturasyonunu tamponladığı ve ektopik kalsifikasyonu önlediği henüz net değildir (123). Price, yüksek doz etidronat verilen farelerin serumlarında ve vitamin D ile indüklenmiş vasküler kalsifikasyonlu fare modellerinde FMC saptamıştır (144). Ayrıca adeninle indüklenmiş renal yetmezlikli fare serumunda da FMC görülmüştür (145). Tüm bu sonuçlar FMC' nin kalsifikasyon stresi altında istenmeyen ektopik kalsifikasyonları önlediğini desteklemektedir. Hamano, kalsifikasyon stresi altındaki insan deneylerinde FMC depositlerini bildirmiştir. Hemodiyalize giren böbrek yetmezlikli hastaların da dahil olduğu hasta grubunda serum FMC santrifüj edilerek FMC' nin total Fetuin-A' ya oranını hesaplamıştır (146). Bu sonuç aynı mekanizmanın insanlarda da geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Normal kemik mineralizasyonu regülatörü olarak Fetuin-A: Fetuin-A' nın ektopik kalsifikasyon inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır. Paradoksik olarak Fetuin-A, major fizyolojik kalsifikasyon alanı olan kemiklerde bulunmaktadır. Primer kemik

mineralizasyonu tip 1 kollajen fibrilleri arasında olmaktadır. Price çalışmalarında Fetuin-A varlığında fibril içerisinde mineral depositlerinin arttığını göstermiştir. Fetuin sayesinde fibril dışında kalsifikasyon inhibe olurken serbest kalsiyum ve fosfor fibril içine difüzyona uğramaktadır. ‘Mineralization by inhibitor exclusion’ hipotezi olarak adlandırılan bu hipotez, Fetuin-A’ nın ektopik kalsifikasyon inhibitörü ve normal kemik mineralizasyon hızlandırıcı rolünü açıklayıcıdır (147).

Metabolizma

Fetuin-A insülin sinyalini inhibe etmekte ve adiposit disfonksiyonunu indüklemektedir: Auberger, yetişkin rat karaciğerinden salınan, 63 kilodalton, fosforile bir glikoprotein insülin reseptör protein tirozin kinaz aktivitesini ve reseptör mitojenitesini inhibe ettiğini o dönemde fetuin olarak tanımlanmamasına rağmen keşfetmiştir (148). Bu keşiften sonra başka gruplar da sığır fetuininin ve sonrasında insan Fetuin-A’ sının insülin aracılıklı insülin reseptörü ve insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonunu in vitro inhibe ettiğini göstermiştir (149). Bu veriler Fetuin-A’nın bu fonksiyonunun memeli türünde korunduğunu ortaya koymaktadır.

Mathews, rat fibroblastlarında yaptığı çalışmada Fetuin-A’ nın insülin reseptörü ile direk interaksiyona girerek, insülin aracılıklı insülin reseptör ve insülin reseptör substrat 1 fosforilasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Fetuin-A’ nın epidermal büyüme faktörü ve insülin-benzeri büyüme faktörü aracılıklı reseptör otofosforilasyonunu etkilemediği, istisna olarak hepatosit büyüme faktörünün bağlanmasını bozabildiği gösterilmiştir. Fetuin-A ile insülin reseptörünün bağlanma bölgesi henüz tanımlanmamıştır (150). Tripsine maruz bırakılan hücrelerde insülin reseptör alfa zinciri proteolize uğrayarak reseptör aktivasyonuna neden olmaktadır. Fetuin-A, tripsin aracılıklı insülin reseptör otofosforilasyonunu tamamen inhibe etmektedir. Bu sonuç da Fetuin-A’ nın insülinle insülin reseptörüne bağlanmak amacıyla yarışmaya girmediğini göstermektedir (149).

Fetuin-A’ ya maruz bırakılan insan adiposit hücrelerinde adiponektin mRNA ekspresyonu azalmaktadır (151). Adipositler kalsiyum aracılıklı yolla Fetuin-A’ yı hücre içine alırlar. Tümör nekrotizan faktör alfa ve interlökin 6 gibi proinflamatuvar sitokinler artarken adiponektin azalmaktadır (152).

Fetuin-A' nın metabolik hastalıklarda rolüne bir kanıt da yüksek oranda yağ diyeti uygulanan ve bu nedenle karaciğerinde yağ biriken farelerde Fetuin-A mRNA ekspresyonunun arttığına gösterilmesidir (153). Tip 2 diabet modeli oluşturulan farelerde de artmış serum Fetuin-A saptanmıştır (152). Ayrıca Fetuin-A genetik olarak eksik olan farelerde karaciğer ve iskelet kaslarında artmış insülin aracılıklı insülin reseptör fosforilasyonu gözlenmiştir. Sağlıklı farelerle kıyaslandığında hasta farelerde artmış glukoz klerensi ve insülin sensitivitesi görülmüştür (154).

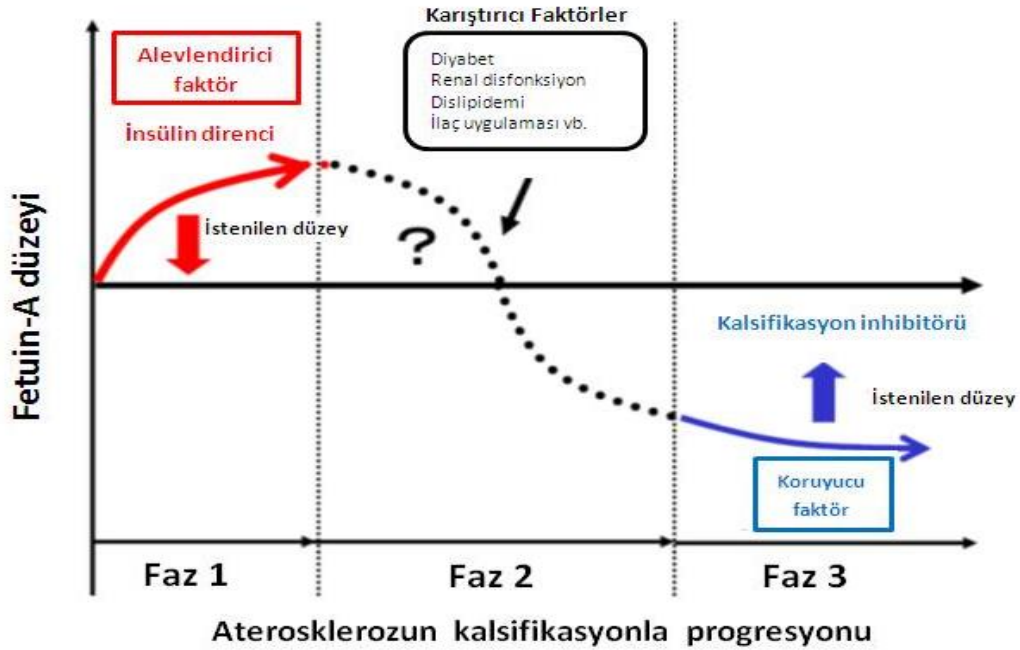
İnsanda insülin direnci, diabet, obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı: İnsanlarda gestasyonel diabetlilerde sağlıklı gebe ve gebe olmayanlara göre Fetuin-A düzeyi daha yüksek bulunmuştur (155). Gebelik sürecinde insülin direnci fizyolojik olarak ortaya çıkar ve 2.-3. trimesterde maternal Fetuin-A düzeyi artar. Başka bir çalışmada nondiabetik vakalarda Fetuin-A düzeyi insülin direnci ile pozitif korele iken diabetik hastalarda bu durum saptanmamıştır (156). Stefan, Tip 2 diabeti olmayanlarda öglisemik-hiperinsülinemik klemp yoluyla Fetuin-A seviyelerinin insülin sensitivitesi ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur (153).

Stefan, başka bir çalışmada manyetik rezonans spektroskopisi kullanarak Fetuin-A düzeyi ile karaciğer yağ içeriği arasında pozitif ilişki göstermiştir (153). Ayrıca biyopsi tanımlı non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek Fetuin-A tespit edilmiştir. Bu çalışma Fetuin-A seviyelerinin karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer değerler çocuklarla yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (157).

Fetuin-A' nın metabolik regülasyonu: Fetuin-A bir çok metabolik olayda rol almakta ve bir çok faktör Fetuin-A düzeyini etkilemektedir. Kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri serum Fetuin-A düzeyini azaltmaktadır (153). Roux-en-Y gastrik bypass yapılan morbid obez hastalarda Fetuin-A düzeyi azalmış olarak bulunmuştur (158). Fiziksel aktif olan erkeklerde yaşa bakılmaksızın Fetuin-A düzeyi daha düşüktür (159). Fakat başka bir çalışmada ise kilo kaybı olmaksızın 3 aylık aerobik egzersiz ile ciddi anlamda Fetuin-A düzeyi değişiklikleri saptanamamıştır. İki grup ilacın, pioglitazon ve niasinin, metabolik sendromlu hastalarda serum Fetuin-A düzeyini azalttığı gösterilmiştir (160).

Kardiyovasküler Sistem

Fetuin-A' nın kardiyovasküler sistem üzerinde bifazik etkileri: Fetuin-A, insülin direncini ve dislipidemiye indüklemek yoluyla ateroskleroz oluşumu ve idamesini sağlamakta, diğer bir yandan ise vasküler kalsifikasyonu inhibe ederek kardiyovasküler sistem üzerine etkili olmaktadır (161). Literatürde Fetuin-A' nın vasküler hastalıklara öncü ya da koruyucu olduğuna dair birçok veriye rastlanmaktadır. Fetuin-A' nın etkilerini bifazik olarak gerçekleştirdiğini öngörmek, bu karışıklığın giderilmesi için bir açıklama olabilir (1).



(Fetuin-A and The Cardiovascular System, Mori K., izin alınarak kullanılmıştır.)

Fetuin-A' nın aterojenik özellikleri: Fiore, aşikar böbrek disfonksiyonu olmayan hastalarda erken ateromatöz değişikliklerin bir göstergesi olan intima media kalınlığı ile serum Fetuin-A arasında pozitif ilişki göstermiştir (162). Üçyüzonbeş nondiabetik vakadan oluşan bir kohortta artmış intima media kalınlığı ile artmış serum Fetuin-A ilişkisi gösterilmiştir (163). Yine başka bir çalışmada karotid arter sertliği ile Fetuin-A arasında ilişki gösterilmesi, Fetuin-A' nın aterosklerozun özellikle erken dönemi ile pozitif korelasyonunun olduğunu düşündürmektedir (164). Fakat Ross, normal renal fonksiyonlu erkek vakalarda aortik pulse wave velocity

kullanarak yaptığı aortik stiffness ölçümleri ile serum Fetuin-A arasında ters ilişki göstermiştir (165). Bu sonuçlar, konunun net aydınlatılması için ileri çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Vasküler kalsifikasyon inhibitörü olarak Fetuin-A: Her ne kadar in vitro çalışmalar Fetuin-A' nın apatit formasyonunu inhibe ettiğini net olarak göstermiş olsa da insanlarda bu rol henüz çok net değildir. Ketteler, ciddi vasküler kalsifikasyona maruz kalan hemodiyaliz hastalarında Fetuin-A' yı incelemiş, vasküler kalsifikasyon nedeniyle düşük Fetuin-A saptanan hastalarda kardiyovasküler mortalite ile ilişki göstermiştir (166). Genetik olarak düşük Fetuin-A' sı olan hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi yapılan hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur (167, 168). Dokuzyüzseksen yedi vakalık bir çalışmada diyaliz hastalarında Fetuin-A, mortalite prediktörü olarak gösterilmiştir (169).

Fetuin-A düzeyleri, hemodiyaliz hastalarında multidetektör bilgisayarlı tomografi kullanılarak belirlenen koroner arter kalsifikasyonu düzeyi ile ters ilişkili bulunmuştur (170, 171). Bu çalışmalar Fetuin-A' nın vasküler kalsifikasyon inhibitörü olduğu fikrini desteklemektedir.

Diyaliz hastaları dışında Fetuin-A' nın kalsifikasyon inhibitörü rolü, daha az belirgindir. Beklenenin aksine diyalize girmeyen diyabetik nefropatili hastalarda serum Fetuin-A düzeyi, koroner arter kalsifikasyonu ile pozitif korrele bulunmuştur (172). Prediyaliz diyabetik nefropati hastalarında ve normal renal fonksiyonlu kişilerde Fetuin-A ile koroner arter kalsifikasyonu arasında ilişki bulunamamıştır (173). Evre 3-5 KBH prediyaliz hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada Fetuin-A' nın koroner arter kalsifikasyon progresyonu açısından prediktif bir değerinin olmadığı gösterilmiştir (174). Fetuin-A' nın, henüz bilinmeyen sebeplerden ötürü, ateroskleroz progresyonunu etkilediği geçici bir faz olması muhtemeldir.

Bu karışık verileri yorumlamakta bazı noktalar dikkat çekicidir. Diabet faktöründe overt diabet vakalarında insülin direnci ile Fetuin-A arasındaki ilişkinin kaybolduğu bilinmektedir. Benzer fenomen vasküler kalsifikasyon için de geçerli olabilir. Fetuin-A düzeyinin renal fonksiyonla ters orantılı olduğuna dair veriler mevcuttur. Renal disfonksiyon, Fetuin-A' nın diğer klinik parametrelerle ilişkilendirilmesini bozan bir faktör olabilir (175).

Medial arter kalsifikasyonu diyaliz ve diabet hastalarında belirgin iken kalsifiye aterosklerotik plaklar hipertansiyon, diabet ve dislipidemide gözlenmektedir. Diyaliz hastalarında Fetuin-A ve vasküler kalsifikasyon ilişkisi belirlendiğine göre Fetuin-A medial arter kalsifikasyonunda daha önemli olabilir. Fakat Fetuin-A/apolipoprotein E eksik fare deneylerinde Fetuin-A' nın intimal kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (176). Diabetin her iki patolojide rol alması bu durumu açıklayabilir. Diabeti ve renal disfonksiyonu olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada Fetuin-A düzeyinin, koroner stenozu olmayanlara göre 3 damar stenozu olanlarda belirgin düşük bulunmuştur (177). Renal disfonksiyonu olmayan Tip 2 diabet hastalarında ultrasonografi kullanılarak aterosklerotik kalsifik plak değerlendirmesinde Fetuin-A, kalsifik plaklarla ters orantılı bulunmuştur. Karıştırıcı faktörler düzeltildiğinde Fetuin-A' nın vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (178).

Yapılan çalışmalarda matriks GIa protein, osteoprotegerin ve osteopontin gibi vasküler kalsifikasyon modülatörleri keşfedilmiştir (179). Vasküler kalsifikasyon konusunda Fetuin-A ile muhtemel ilişkileri de değerlendirilmesi gerekmektedir. Serum matriks GIa proteini ile Fetuin-A' nın birlikte çalıştığını gösteren veriler olsa da ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (180).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma, ekstraosseöz kalsifikasyon stres değerlendirmesinde Fetuin-A yerine fetuin-mineral kompleksinin, kompleksin total Fetuin-A' ya oranının arttığını göstererek kompleks oluşumunun vasküler kalsifikasyonla paralel olabileceğini göstermiştir (146). Bu nedenle fetuin-mineral kompleksinin değerlendirilmesi, evre 3-4 KBH hastalarında ve diabetik hastalardaki sonuç karışıklığını açıklayabilir. Normal serumda fetuin-mineral kompleksi saptanamazken kompleks oluşumu için eşik değer bilinmemektedir. Fetuin-mineral kompleksi/ total Fetuin-A oranı evre 5 KBH hastalarında evre 4' e göre yüksek olduğundan serum Fetuin-A düşüklüğü, diyalize giren bir kısım hastada vasküler kalsifikasyonu açıklayabilir (146).

Fetuin-A' nın dual fonksiyonları uyumsuz bulguları açıklayabilir: Fetuin-A' nın vasküler patogenezi üzerindeki verileri literatürde de uyumsuz bir tablo çizmektedir. Bu durum Fetuin-A' nın multifonksiyonu ile açıklanabilir. Roos, Tip 2 diabetli hastalarda yaptığı çalışmada ankle-brakial indeksi <0.9 olan hastalarda >0.9

olan hasta grubuna göre daha düşük Fetuin-A düzeyleri saptamıştır (181). Bu sonuç, Fetuin-A' nın arteriyal stiffness ile pozitif ilişkisinin tersine görünmektedir (162). Fakat periferik arter hastalığı olan birçok hastada sistemik ateroskleroz da mevcuttur. Bu nedenle 'düşük Fetuin-A düzeyleri, periferik arter hastalığının eşlik ettiği vasküler ya da ektopik kalsifikasyonla ilişkilidir' hipotezi gündeme gelmiştir (1).

Lorant, serum Fetuin-A ölçümünü Tip 2 diabet-periferik arter hastalığı, normal glukoz metabolizması-periferik arter hastalığı, tip 2 diabet-periferik arter hastalığı olmayan toplam 3 grupta ölçmüştür. Tip 2 diabet-periferik arter hastalığı grubunda en yüksek Fetuin-A düzeyleri görülürken, normal glukoz metabolizması-periferik arter hastalığı grubunda tip 2 diabet-periferik arter hastalığı olmayan gruba göre daha yüksek Fetuin-A bulunmuştur. Bu sonuçlar Fetuin-A' nın diabetten bağımsız olarak aterosklerozla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca tip 2 diabet-periferik arter hastalığı grubunda medial arter kalsifikasyonu olan grup, olmayanlara göre daha düşük Fetuin-A düzeyine sahiptir. Bu sonuçlar Fetuin-A' nın aterojenik özelliği ve kalsifikasyon inhibitörü durumunu desteklemektedir (182).

Periton diyalizi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada Fetuin-A düzeylerinin aortik stiffness ile ters ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda Fetuin-A' nın kalsifikasyon inhibitör etkisinin aterojenik özelliğinden daha ön plana çıktığı düşünülmektedir (183).

Koroner arter hastalığı açısından düşük Fetuin-A düzeyleri stabil anjina ile ilişkili bulunmuştur (177). Ayrıca myokard infarktüsü geçiren hastalarda da inflamasyon sürecinden ötürü Fetuin-A düşük bulunmuştur. Bu durum Fetuin-A' nın negatif akut faz reaktanı olması ile ilişkilidir (184). Mathews, çalışmasında akut myokard infarktüsü sırasında Fetuin-A' nın azaldığını, iyileşme periyodunda tekrar yükselmeye başladığını göstermiştir (185).

Düşük Fetuin-A düzeyleri ile myokard infarktüsü sonrası ölüm arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca negatif akut faz reaktanı olarak düşük Fetuin-A düzeyleri, myokard infarktüsünün daha ciddi ve daha kötü prognozlu olması ile ilişkilidir (186). Fakat 833 vakadan oluşan stabil anjinalı hastalarda Fetuin-A' nın kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olmadığına dair veriler de mevcuttur (187). Bu nedenle daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kapak kalsifikasyon inhibitörü olarak Fetuin-A: İx, yaptığı çalışmada ciddi renal disfonksiyonu olmayan hastalarda Fetuin-A düzeyi ile mitral anüler kalsifikasyon arasında ters bir ilişki ortaya koymuştur (188). Yine nondiyabetik hastalarda aort stenozu ile Fetuin-A arasında ters ilişki gösterilmiştir (189). Yine başka bir prospektif çalışma renal fonksiyonlardan bağımsız olarak düşük Fetuin-A düzeyinin aortik kapak kalsifikasyon progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (190).

Fetuin-A vasküler kalsifikasyonu intra ve ekstraselüler olarak inhibe etmektedir: Fetuin mineral kompleksinin oluşması ektojik kalsifikasyonu önlemede kritik role sahip olabilir. Ekstraosseöz kalsifikasyon stresi altında insan serumunda fetuin mineral kompleksi saptanmıştır (146). Vasküler düz kas hücreleri, vasküler kalsifikasyonda önemli rol oynamaktadır. Deneysel olarak in vitro koşullarda ekstraselüler kalsiyum ve fosfat yoğunluğuna maruz bırakılan vasküler düz kas hücrelerinin membran bağlı vezikülleri kalsiyum fosfatı internalize etmektedir. Belli bir süre sonra vasküler düz kas hücreleri apoptoza giderek matriks veziküllerini ortama salabilmektedir (191). Fetuin-A, in vitro vasküler düz kas hücre apoptozunu önleyerek kalsifikasyonu inhibe edebilmektedir. Ayrıca Fetuin-A hücre içine internalize olarak veziküllerde konsantre olabilmekte ve bu yolla da kalsifikasyonu inhibe edebilmektedir (192). İntraselüler Fetuin-A, insan kalsifiye ateromatöz lezyonlarda da tespit edilmiştir (193).

Fetuin-A' nın myokardiositler üzerine etkileri: Rat ventrikül myositleri yüksek glukoz ortamında kültür edildiğinde bozulmuş kontraksiyon-relaksasyon gösterirken Fetuin-A eklenmesi, kardiyomyositleri koruyucu etki ortaya çıkarmaktadır (194). Myokardiyal kalsifikasyon vasküler kalsifikasyondan bağımsız olarak diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunuyor olabilir (195).

Santral Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi gelişiminde Fetuin-A' nın fizyolojik rolü: İnsan fetal serebrospinal sıvısında yüksek düzeyde Fetuin-A saptanmış olması, Fetuin-A' nın sinir sistemi gelişiminde rolü olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca, insan serebrospinal sıvı/plazma Fetuin-A oranı, yetişkinlere göre fetus ve yenidoğanlarda

daha yüksek bulunmuştur (196). Fetuin-A, immunohistokimyasal olarak neredeyse türlerin tamamının neokorteksinde kortikal plate hücrelerinde saptanabilmektedir (119). Fakat yetişkin beyin hücrelerinde Fetuin-A pozitif hücre saptanmamıştır (197).

Fetuin-A' nın iskemik inmedeki rolü: Fetuin-A' nın nöral patogeneizde rolü tespit edildikten sonra vaka kontrol çalışmaları yüksek serum Fetuin-A düzeyleri ile iskemik inme arasında ilişki tespit etmiştir (198). Akut iskemik inmeli hastalarda iskemik inme olmayan kontrol vakalara göre belirgin düzeyde yüksek Fetuin-A düzeyi saptanmıştır (199). İlginç olarak bu bulgu, Fetuin-A' nın negatif akut faz reaktanı olarak rolüne ters görünmektedir. Bu nedenle Fetuin-A' nın tetikleyici faktör olarak iskemik inmeyi indüklediği ya da iskemik inme sayesinde artan Fetuin-A' nın bir çeşit koruyucu faktör olup olmadığı net değildir. Wang, yaptığı çalışmada in vivo olarak Fetuin-A' nın iskemik inmede protektif etkisini ortaya koymuştur. İlginç olarak periferal verilen Fetuin-A' nın ratlarda beyin infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir. Fetuin-A' nın, iskemi ilişkili ortaya çıkan ve immün hücreleri aktive eden HMGB1 proteinini inhibe ettiği ve tümör nekrotizan faktör-alfayı suprese ettiği düşünülmektedir (200).

Fetuin-A' nın nörodejeneratif hastalıklarda rolü: Serebrospinal sıvının incelenmesi, Fetuin-A' nın santral sinir sistemi inflamatuvar hastalıklarında ve multiple sklerozda tahmin belirteçlerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır. Tumanı, multiple sklerozda klinik sessiz dönemi ifade eden 'klinik izole sendrom' dönem hastaları 2 yıl takibi sonucunda relaps-remitting subtip multiple skleroza dönüşenlerde, klinik izole sendrom olarak kalanlara göre serebrospinal sıvı Fetuin-A düzeylerini daha düşük bulmuştur (201). Alzheimer demanslı hastalarda yapılan çalışmada kontrol gruba göre Alzheimer demanslı hastalarda serebrospinal sıvı Fetuin-A düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu veri, Fetuin-A' nın Alzheimer demansında bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (202).

Fetuin-A' nın Diğer Fonksiyonları

Fetuin-A, diğer patolojik olaylarda da yer alabilmektedir. H. Pylori pozitif hastalarda serum Fetuin-A düşük iken infeksiyon eradike edildiğinde normal seviyelerine dönmektedir (203). Sağlıklı bireylere göre romatoid artrit hastalarında Serum Fetuin-A seviyeleri daha düşüktür (204). Akut pankreatit hastalarında Fetuin-

A' nın, hastalık seyrini takipte kullanılabileceği bildirilmiştir (205). Preeklampitik hastalarda Fetuin-A seviyeleri düşük bulunmuştur (206). Bu bulgular Fetuin-A' nın negatif akut faz reaktanı olması ile uyumludur.

Fetuin-A'nın insülin, hepatosit büyüme faktörü ve tümör büyüme faktörü-beta ile ilişkili olduğundan tümör gelişimini etkileyebileceği düşünülmüştür. Fetuin-A düzeyleri hematolojik malignansilerde azalabilmektedir (207).

Pseudoksantoma elastikum, elastik fiberlerin ektopik mineralizasyonu ve kalsifikasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda Fetuin-A düzeyi düşük bulunmuştur (208).

Karaciğer, Fetuin-A' nın major kaynağıdır. Alkolik siroz ve hepatoselüler kanser hastalarında Fetuin-A düzeyi düşük bulunmuştur, bu durum akut faz reaktanı olmasından ziyade hepatoselüler disfonksiyon ile daha ilişkili görünmektedir (209).

Fetuin-A' nın makrofajlar üzerinde opsonik etki göstererek doğal immün sistem üzerinde antiinflammatuar etkisi olabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (210).

Ürolithiazis vakalarında da düşük idrar Fetuin-A düzeylerine rastlanılmıştır (211).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Hastaları

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine 1 Haziran 2014 – 30 Eylül 2014 tarihleri arasında başvuran 70 yaş ve üzeri yaşlılar dahil edilerek yapılmıştır ve toplam 70 yaşlı incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen her bireye hem sözel hem de yazılı bilgi verilmiş olup aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

Tüm yaşlılara kapsamlı geriatik değerlendirme uygulanmıştır. Bu değerlendirme kapsamında Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri testi (GYA), Lawton Brody Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi (EGYA), Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE), Geriatik Depresyon Skalası, Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) testleri uygulanmış, düşme, inkontinans, depresyon, demans, malnütrisyon gibi geriatik sendromlar ve tüm kronik hastalıkları sorgulanmıştır.

Çalışmaya alınacak hastaların dışlama kriterleri aşağıdaki gibi seçilmiştir:

- Sekonder osteoporoz nedenlerine sahip olan hastalar (hipertiroidi, hiperparatiroidi, steroid kullanımı gibi)
- Fetuin-A düzeyini etkileyebileceği gösterilmiş olan kronik hastalıklara sahip olan hastalar (diabetes mellitus, kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıkları, akut infeksiyonlar, kronik böbrek hastalığı)

Çalışmaya alınan yaşlıların demografik bilgileri, genel özellikleri, kronik hastalıkları, kendilerinde ve ailelerindeki kırık öyküleri, kullandıkları ilaçları, poliklinik değerlendirmelerinde yapılan kapsamlı geriatik değerlendirme testlerinin sonuçları, kemik mineral dansitometresinde tespit edilen t skorları, 2 yönlü lomber grafide aortik kalsifikasyon dereceleri ve laboratuvar sonuçları (üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, klor, parathormon düzeyi, 25-OH vitamin D düzeyi ve TSH) kaydedilmiştir. Serum Fetuin-A düzeylerinin ölçümü için kan örneği alınmış olup Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında Fetuin-A kiti ile ELISA yöntemiyle test edilmiştir.

Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı için kemik mineral dansitometresi uygulanmıştır. Kemik mineral dansitometresi (KMD) ölçümü lomber (L1-4) ve femur bölgelerinde dual energy X-ray absorpsiometry (DEXA) (Hologic QDR-4500A) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Osteoporoz tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre konmuş buna göre t skorunun ≤ -2.5 olması osteoporoz, -2.5 ile -1 arasında olması osteopeni, -1 ve üzerinde olması normal olarak kabul edilmiştir (212).

Aortik Kalsifikasyon Değerlendirilmesi

Çalışmada lomber grafide aortik kalsifikasyon skoru, Kauppila ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan skorlama sistemi ile belirlenmiştir (213). Bu skorlama sistemine göre 2 yönlü lomber grafide aortun L1-L4 vertebra ön yüzey kesitlerine denk gelen kısımları her vertebra korpusu boyunca 3 eşit parçaya bölünerek, ön ve arka yüzey ayrı ayrı değerlendirilerek, toplamda 24 eş parça halinde kalsifikasyon incelenir ve 24 puan üzerinden değerlendirilir. Her bir vertebranın karşılığına denk gelen aort duvarında hiç kalsifik alan yok ise 0, vertebra korpusunun 1/3' ünden daha az kısmına denk gelen kalsifik alan 1, vertebranın 1/3' ünden fazla fakat tamamından az kısmına denk gelen kalsifik alan 2, vertebra korpusunun tamamına denk gelen alanın tamamı kalsifik alan ise 3 puan olarak değerlendirilmektedir.

Serum Fetuin-A düzeyinin ölçülmesi

Fetuin-A düzeyi ölçümü için; kan örnekleri alındı. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 5000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ependorf tüplere alınarak daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede saklandı. Toplam 70 hastanın serumları alındıktan sonra sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (BioVendor) ile kantitatif Fetuin-A düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar “ Tecan Columbus Plus “ yıkayıcı ve “ Tecan Sunrise Reader “ okuyucu ile mg/mL cinsinden belirlendi.

Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılmış, sayısal değişkenlerden normal dağılanlar ortalama ve SD, normal dağılmayanlar ortanca ve minimum-maksimum değer olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler için normal dağılanlarda t-testi veya ANOVA, normal dağılmayanlarda Mann Whitney U veya Kruskal Wallis, kategorik değişkenler için kıkare testi ile yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin belirlenmesi için Pearson veya Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurul Ünitesi' ne sunulmuş olup 30 Nisan 2014 tarih ve G014/204 numarası ile onay almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda senil osteoporozu olan 23 hasta (12 erkek) ve osteoporozu olmayan 47 hasta (28 erkek) değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri, antropometrik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları Tablo 4’de verilmiştir. Osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan iki grup arasında yaş, eğitim seviyesi, sigara ve alkol kullanımı, egzersiz düzeyi ve komorbid hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Demografik ve genel özellikler

	Osteoporozu olanlar (n=23)	Osteoporozu olmayanlar (n=47)	Toplam (n=70)	P değeri
Yaş	78,4 ± 6,2	75,7 ± 5,0	76,6 ± 5,5	p = 0,05
Cinsiyet				
Erkek	12 (%52,2)	28 (%59,6)	40 (%57,1)	p = 0,34
Kadın	11 (%47,8)	19 (%30,4)	30 (%42,9)	p = 0,78
Eğitim seviyesi				
Okur-yazar değil	11 (%47,8)	11 (%23,4)	22 (%31,4)	p = 5,90
İlkokul-lise mezunu	10 (%43,5)	28 (%59,6)	38 (%54,3)	
Üniversite mezunu	2 (%8,7)	8 (%17,0)	10 (%14,3)	
Yaşam şekli				
Yalnız	3 (%13,0)	10 (%21,3)	13 (%18,6)	p = 0,70
Eşi ile birlikte	16 (%69,6)	30 (%63,8)	46 (%65,7)	
Akrabaları ile	4 (%17,4)	7 (%14,9)	11 (%15,7)	
Sigara kullanımı				
Smoker	5 (%21,7)	5 (%10,6)	10 (%14,3)	p = 1,65
Non-smoker	16 (%69,6)	36 (%76,6)	52 (%74,3)	
Ex-smoker	2 (%8,7)	6 (%12,8)	8 (%11,4)	
Alkol kullanımı				
Alkol alan	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Egzersiz				
Egzersiz yapmayan	9 (%39,1)	11 (%23,4)	20 (%28,6)	p = 1,94
Her gün yapan			3	
Haftada bir	9 (%39,1)	24 (%51,1)	3 (%47,1)	
Ayda bir	4 (%17,4)	9 (%19,1)	13 (%18,6)	
	1 (%4,3)	3 (%6,4)	4 (%5,7)	
Boy (m)	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,1	p = 0,53
Vücut ağırlığı (kg)	66,2 ± 10,5	68,8 ± 10,4	68 ± 10,4	p = 0,33
Vücut kitle indeksi	25,8 ± 3,8	26,3 ± 3,9	26,1 ± 3,1	p = 0,59
Hipertansiyon	14 (%60,9)	24 (%51,1)	38 (%54,3)	p = 0,60
Koroner arter hastalığı	4 (%17,4)	13 (%27,7)	17 (%24,3)	p = 0,90
Kırık öyküsü	5 (%21,7)	9 (%19,1)	14 (%20)	p = 0,06
Ailede kırık öyküsü	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	Not Applicable

Osteoporozu olan hasta grubu ile osteoporozu olmayan hasta grubu diğer geriatrik sendromlar açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında diğer geriatrik sendromlardan olan düşme öyküleri, inkontinans, demans ve depresyon sıklıkları açısından bir fark saptanmadı. Kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri puanları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Gruplar arası kapsamlı geriatrik değerlendirme test puanlarının karşılaştırılması sonuçları Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Osteoporozun diğer geriatrik sendromlar ve kapsamlı geriatrik değerlendirme testleriyle ilişkisi

	Osteoporozu olanlar (n=23)	Osteoporozu olmayanlar (n=47)	Toplam (n=70)	P değeri
Son 1 yıl içinde düşme	3 (%13,0)	9 (19,1)	12 (%17,1)	p = 0,40
Düşme sayısı	0 (0-3)	0 (0-10)	0 (0-10)	p = 0,52
Kalk-yürü testi (saniye)	15 (10-180)	10 (5-240)	13 (5-240)	p < 0.05
Tinetti denge testi	14 (2-16)	16 (1-16)	15 (1-16)	p = 0,16
Katz Günlük Yaşam Aktivitesi	6 (2-6)	6 (1-6)	6 (1-6)	p = 0,11
Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivitesi	15 (1-17)	16 (0-17)	16 (0-17)	p = 0,17
MNA*	12 (5-14)	13 (4-15)	12 (4-15)	p = 0,16
MMSE†	26 (5-30)	26 (3-30)	26 (3-30)	p = 0,86
Geriatrik depresyon skalası	1 (0-6)	2 (0-11)	2 (0-11)	p = 0,59
İnkontinans	2 (%8,6)	5 (%10,6)	7 (%10)	p = 0,62
Demans	2 (%8,6)	5 (%10,6)	7 (%10)	p = 0,60
Depresyon	1 (%4,3)	1 (%2,1)	2 (%2,8)	p = 0,80

*MNA: mini nutrisyonel assesment (mini nutrisyonel değerlendirme), †MMSE: minimal state examination (minimal durum değerlendirmesi)

Osteoporozu olan hasta grubu ile osteoporozu olmayan hasta grubu kemik mineral dansitometresi (KMD) T değerleri Tablo 6' te detaylı olarak gsterilmiştir.

Tablo 6. Osteoporoz olan ve olmayan grupların KMD t değerleri

	Osteoporozu olanlar (n=23)	Osteoporozu olmayanlar (n=47)	Toplam (n=70)
KMD L1	-2,3 ± 1,2	-0,7 ± 1,0	-1,3 ± 1,3
KMD L2	-2,8 ± 1,4	-0,5 ± 1,2	-1,2 ± 1,6
KMD L3	-2,0 ± 1,7	0,1 ± 1,4	-0,6 ± 1,8
KMD L4	-2,1 ± 1,4	0,1 ± 1,6	-0,5 ± 1,9
KMD L1-L4	-2,3 ± 1,4	-0,1 ± 1,2	-0,8 ± 1,6
KMD femur boyun	-2,8 ± 0,5	-1,3 ± 0,9	-1,8 ± 1,0
KMD femur trokanter	-2,7 ± 0,6	-1,0 ± 1,0	-1,6 ± 1,2
KMD femur ward	-3,4 ± 0,6	-1,8 ± 1,1	-2,3 ± 1,2
KMD femur total	-2,3 ± 0,6	-0,8 ± 1,0	-1,3 ± 1,1

KMD: kemik mineral dansitometre

Osteoporozu olan hasta grubu ile osteoporozu olmayan hasta grubunda laboratuvar değerleri Tablo 7'de verilmiştir. İki grup arasında laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 7. Osteoporoz ve laboratuvar değerleri

	Osteoporozu olanlar (n=23)	Osteoporozu olmayanlar (n=47)	Toplam (n=70)	P değeri
BUN (mg/dL)	17,4 ± 2,9	17,8 ± 4,4	17,7 ± 4,0	p = 0,67
Kreatinin (mg/dL)	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	p = 0,38
GFR (mL/dk)	>60	>60	>60	p = 1,0
Kalsiyum (mg/dL)	9,6 ± 0,3	9,5 ± 0,3	9,5 ± 0,3	p = 0,62
Fosfor (mg/dL)	3,1 ± 0,5	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,5	p = 0,43
Klor (mEq/L)	103,7 ± 1,7	104,6 ± 2,9	104,3 ± 2,6	p = 0,18
Albumin (g/dL)	4,1 ± 0,2	4,2 ± 0,3	4,1 ± 0,3	p = 0,23
Glukoz (mg/dL)	96,6 ± 13,7	97,2 ± 0,6	97,0 ± 11,0	p = 0,81
ALT (U/L)	16,3 ± 6,7	18,1 ± 7,5	17,5 ± 7,3	p = 0,33
AST (U/L)	20,6 ± 4,3	22,4 ± 6,7	21,8 ± 6,0	p = 0,25
Sedimentasyon (mm/sa)	10,0 (2,0-45,0)	7,0 (2,0-43,0)	8,0 (2,0-45,0)	p = 0,13
CRP (mg/dL)	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	p = 0,19
Parathormon (pg/mL)	57,5 ± 20,5	61,9 ± 17,3	60,4 ± 18,4	p = 0,36
Vitamin D3 (ng/mL)	27,4 ± 18,2	23,9 ± 13,4	25,1 ± 15,1	p = 0,37
TSH (mIU/L)	1,6 ± 0,9	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,9	p = 0,41

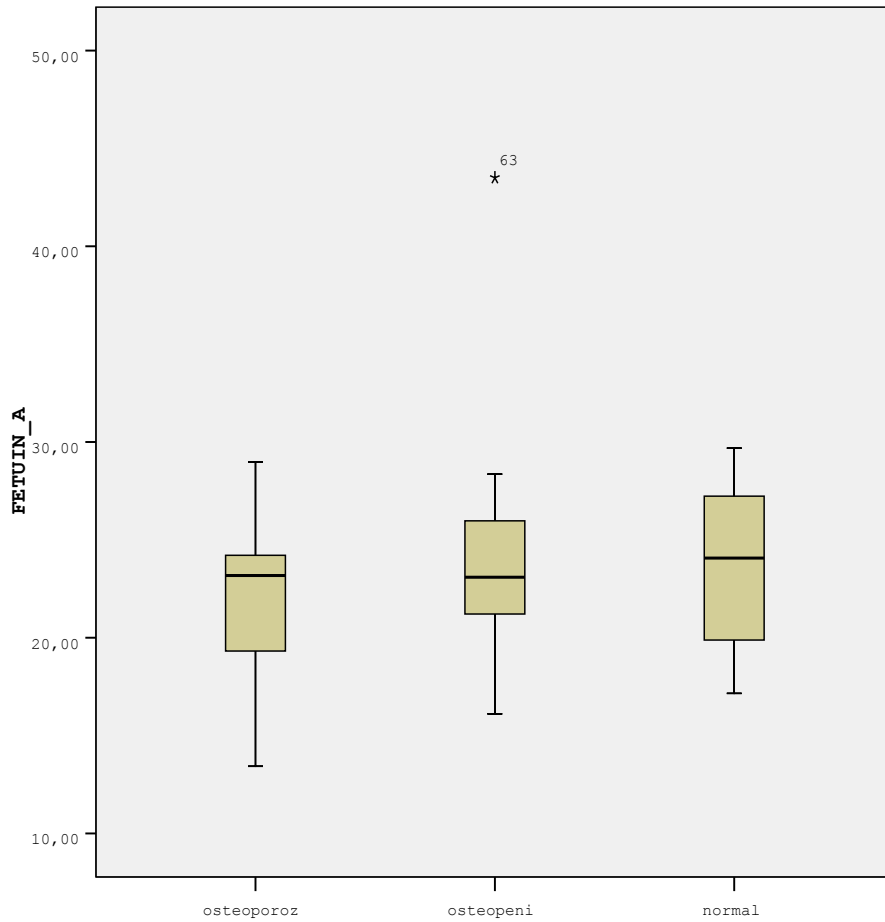
BUN: kan üre nitrojeni, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, TSH: tiroid stimüle edici hormon

Osteoporozu olan ve olmayan hastalar arasında aort kalsifikasyon skorları karşılaştırıldı. Aort kalsifikasyon skorlarının önce puanları iki grup arasında karşılaştırıldı. Osteoporoz olan ve olmayan gruplar arasında kalsifikasyon skorunun puanları açısından anlamlı fark bulunamadı. Sonrasında hiç kalsifikasyonu olmayan hastalar (bu skordan 0 puan alan) ve herhangi bir derecede kalsifikasyonu olan (1 ve üzerinde puan alan) hastalar olacak şekilde kalsifikasyon skorları Kauppila ve arkadaşlarının yöntemiyle gruplandırıldı (213). Bu iki grubun osteoporoz ile ilişkisine bakıldı. Bu analiz sonucunda osteoporozu olan hastalarda aort kalsifikasyonu olan hasta yüzdesinin osteoporotik olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi (%60,9 vs. %51,1). Ancak, bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Fetuin-A sonuçlarının gruplar arasında değerlendirilmesinde de benzer sonuçlar elde edildi. Osteoporotik hastalarda Fetuin-A değeri osteoporotik olmayanlara göre daha düşük gibi görünse de bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8).

Tablo 8. Osteoporozun aort kalsifikasyon skorları ve Fetuin-A ile ilişkisi

	Osteoporozu olanlar (n=23)	Osteoporozu olmayanlar (n=47)	Toplam (n=70)	P değeri
Aort kalsifikasyon skoru	1 (0-12)	1 (0-17)	1 (0-17)	p = 0,85
Kalsifikasyon skoru=0	9 (%39,1)	23 (%48,9)	32 (%45,7)	p = 0,60
Kalsifikasyon skoru≥1	14 (%60,9)	24 (%51,1)	38 (%54,3)	p = 0,60
Fetuin-A	22,2 ± 4,0	23,5 ± 4,4	23,1 ± 4,3	p = 0,23

Çalışmada yer alan hastalar KMD t skorlarına göre osteoporoz, osteopeni ve normal KMD değeri olarak 3 gruba ayrılarak Fetuin-A düzeylerinin düşme eğiliminde olup olmadığı incelendi. Bu inceleme sonucunda serum Fetuin-A düzeylerinin normalden osteoporozu giderken düşme eğiliminde olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Osteoporozu olan hasta grubunda (n=23) ortalama Fetuin-A düzeyi 22,24 (\pm 4,0) saptanırken ile osteopenik olan hasta grubunda (n=37) ortalama Fetuin-A düzeyi 23,56 (\pm 4,5) saptanmıştır, KMD' si normal sınırlarda olan hasta grubunda (n=10) ise ortalama Fetuin-A düzeyi 23,59 (\pm 4,3) bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p = 0,62). Bu analizlere ait sonuçlar Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Fetuin-A düzeylerinin osteoporoz, osteopeni ve normal gruplardaki dağılımı.

Osteoporozu olan hasta grubunda (n=23) ortalama Fetuin-A düzeyi 22,24 (\pm 4,0), osteopenik grupta (n=37) ortalama Fetuin-A düzeyi 23,56 (\pm 4,5), KMD' si normal olan grupta (n=10) 23,59 (\pm 4,3) bulundu (p=0,62).

Fetuin-A düzeylerinin KMD t skorları ile korelasyonuna bakıldı (Tablo 6). Fetuin-A düzeyleri ile KMD t skorları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Aynı şekilde Fetuin-A ve aort kalsifikasyon skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 9. Fetuin-A düzeylerinin KMD t skorları ve aortik kalsifikasyon skoru ile korelasyonu

	r	p
KMD L1	0,11	p = 0,38
KMD L2	0,14	p = 0,24
KMD L3	0,10	p = 0,42
KMD L4	0,11	p = 0,38
KMD L1-L4	0,12	p = 0,33
KMD femur boyun	0,11	p = 0,35
KMD femur trokanter	0,11	p = 0,36
KMD femur total	0,11	p = 0,38
Aort kalsifikasyon skoru	0,20	p = 0,90

KMD: kemik mineral dansitometre

Hastaların kalsifikasyon skorlarının KMD t değerleri ile korelasyonu incelendi. Aort kalsifikasyon skoru ile KMD t skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Aort kalsifikasyon skoru ile KMD t skorları değerlendirmesi

	r	p
KMD L1	0,06	p = 0,65
KMD L2	0,07	p = 0,60
KMD L3	0,07	p = 0,59
KMD L4	0,12	p = 0,32
KMD L1-L4	0,08	p = 0,50
KMD femur boyun	0,01	p = 0,95
KMD femur trokanter	0,07	p = 0,55
KMD femur total	0,11	p = 0,35

KMD: kemik mineral dansitometre

Aort kalsifikasyon skoru ve Fetuin-A düzeyleri sadece femur t değerlerine göre osteoporoz tespit edilen hastalarda ayrıca incelendi. Lomber bölge t değerlerinin osteofitler veya vertebral kompresyonlar nedeniyle yanıltıcı sonuç verme ihtimaline karşın hastalar femur t değerlerine göre ve lomber t değerlerine göre osteoporoz tanısı alanlar ve almayanlar olacak şekilde iki farklı grup yapılarak ek analizler yapıldı. Femur KMD t skoruna göre değerlendirmede osteoporozu olanlarda aort kalsifikasyon skoru daha yüksek, serum Fetuin-A düzeyleri daha düşük bulundu, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11). Lomber KMD t skoruna göre değerlendirmede osteoporozu olanlarda aort kalsifikasyon skoru daha yüksek, serum Fetuin-A düzeyleri daha düşük bulundu, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 11. Femur KMD T skoru ile aort kalsifikasyon skoru ve Fetuin-A ilişkisi

	Femur KMD t skoru Osteoporozu olanlar (n=38)	Femur KMD t skoru Osteoporozu olmayanlar (n=32)	p
Aort kalsifikasyon skoru ≥ 1	% 55,3	% 53,1	p = 0,29
Fetuin-A	22,44 \pm 3,4	23,95 \pm 5,1	p = 0,15

KMD: kemik mineral dansitometre

Tablo 12. Lomber KMD T skoru ile aort kalsifikasyon skoru ve Fetuin-A ilişkisi

	Lomber KMD T skoru Osteoporozu olanlar (n=14)	Lomber KMD T skoru Osteoporozu olmayanlar (n=56)	p
Aort kalsifikasyon skoru ≥ 1	% 57,1	% 53,6	p = 0,81
Fetuin-A	22,20 \pm 4,7	23,37 \pm 4,2	p = 0,37

KMD: kemik mineral dansitometre

5. TARTIŞMA

Çalışma; senil osteoporozu olan ve olmayan vakalarda kemik mineral dansitesi, aort kalsifikasyon skoru ve serum Fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Çalışmamızda 70 yaş ve üzeri 70 hasta incelenmiş olup vakaların 23 tanesi osteoporozu olan, 47 tanesi ise osteoporozu olmayan yaşlılardan oluşmuştur.

Çalışmada yer alan vakalar demografik özellikleri açısından incelendiğinde osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan bireyler arası anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmada incelenen hasta popülasyonu diabetes mellitus, tiroid patolojileri, hiperparatiroidi, kronik enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar, maligniteler gibi sekonder osteoporoz nedeni olabilecek sebepler ekarte edilerek çalışmaya dahil edilmişlerdir. Osteoporozu olan ve olmayan gruplar arasında ise hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sıklığı açısından ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arasında laboratuvar değerleri ve inflamasyon göstergeleri olarak sedimentasyon hızı ve CRP değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmada genel özellikler gruplar arasında benzerdir. Kardiyovasküler risk faktörleri, diabetes mellitus, akut ve kronik inflamasyon durumları olan hastalar Fetuin A düzeyini etkileyebileceği için çalışmadan dışlanmıştır. Böylelikle demografik ve genel özellikler, kardiyovasküler risk faktörleri, inflamasyon ve kronik hastalık etkilerinden bağımsız olarak osteoporozun Fetuin-A ile ve vasküler kalsifikasyon ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Çalışma sonucunda aort kalsifikasyonu tespit edilen hastaların oranı osteoporozu olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Fetuin-A düzeyleri de öngörüldüğü gibi osteoporotik grupta olmayan gruba göre daha düşük olmakla birlikte bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Femur ve lomber KMD skorlarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de osteoporozu olanlarda osteoporozu olmayanlara göre aort kalsifikasyon skoru daha yüksek, serum Fetuin-A düzeyleri daha düşük bulunmuştur, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Bu sonuçlar senil osteoporoz ile Fetuin-A ve vasküler kalsifikasyon arasında olası bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın önemi, ilk defa aynı hasta grubunda ve senil osteoporozda KMD, aort kalsifikasyon skoru ve serum Fetuin-A düzeylerinin bir arada değerlendirilmiş olmasıdır. Osteoporoz ve koroner arter hastalığının ortak patofizyolojik süreçlere sahip olması, altta yatan kronik inflamasyonun her iki hastalıkta da rol oynaması, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin ortak noktalara sahip olması çalışmanın düzenlenmesinde önemli etkiye sahip olmuştur. Vasküler kalsifikasyon ve osteoporoz arasındaki ilişki, literatürde son dönemde popüler konular arasında yerini almıştır.

Çalışmada incelenen vaka gruplarında vasküler kalsifikasyona neden olabilecek diğer sebeplerin dışlanmış olması, çalışmanın non-invaziv yöntemlerle yapılmış olması ve çalışmanın klinik pratiğe yansiyabilir nitelikteki sonuçlarının olması çalışmanın güçlü yönleri olarak göze çarpmaktadır. Çalışmada incelenen bireylerde vasküler risk faktörleri ve inflamasyon etkenleri dışlandığı için Fetuin-A'nın osteoporoz için bağımsız bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılabilmektedir.

Osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık patofizyolojisinde ortak noktalar bulunduğu dair birçok veri mevcuttur. Ortak patogeneze incelemesinde çok sayıda belirteç değerlendirilmiştir. Leptin, hipotalamik düzeydeki etkinliği ile osteoblast oluşumunu inhibe ederken diğer yandan da direk olarak osteoblast oluşumunu artırmaktadır. Ayrıca kardiyak remodelling üzerine etkilidir (214). Adiponektin ise kemik oluşumunu artıran, damar duvarına monosit adhezyonunu ve lipoprotein birikimini engelleyen bir adipokindir (215). Kemik fizyolojisi ve kardiyovasküler fizyoloji arasındaki ilişkinin bir parçası da RANKL ve osteoprotegerin sistemidir. Osteoprotegerin verilmesi ile osteoporoz ve vasküler kalsifikasyonun önlenebileceği ve gen polimorfizmlerinin her iki sistemi de etkileyebileceği savunulmuştur (216).

Yeşil ve arkadaşlarının 65 yaş ve üstü 2235 hastada yapmış olduğu çalışmada osteoporotik ve osteopenik hastalarda normal KMD değerlerine sahip olan hastalara göre diğer faktörlerden bağımsız olarak artmış koroner arter hastalığı prevalansına rastlanıldığı gösterilmiştir (p = 0,030) (44). Pirila ve arkadaşlarının sağlıklı genç erişkinlerde (32 yaş) yapmış oldukları 155 kişilik çalışmada kemik turnover markerları ve kemik mineral dansitesi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında ters ilişki olduğu, yağ kitlesine göre düzeltme yapıldığında ilişkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Ayrıca yaşam tarzı değişikliklerinin, özellikle fiziksel aktivitenin

kardiyovasküler hastalık ve kemik özellikleri arasındaki ilişkiyi etkilediği sonucuna varılmıştır (217). Prasad ve arkadaşları, 50 yaş üzeri 194 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada koroner mikrovasküler endotelyal disfonksiyonu olan vakaların diğer etkenlerin etkisi ortadan kaldırıldığında osteoporozu iki kat daha yatkın oldukları sonucuna varmışlardır (218). Bu çalışmalar osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisini vurgulamaktadır.

Marcovitz, ortalama yaşı 67 olan 209 hastalık serisinde düşük KMD değerlerine sahip 157 hastanın 122'sinde (%78), normal KMD değerlerine sahip 52 hastanın 26'sinde (%50) ≥ 1 major koroner damarda ≥ 50 darlık tespit etmiştir ($p < 0.001$) (219). Ortalama yaşı 66 olan ve göğüs ağrısı ile başvuran 198 vakadan (% 76 kadın, %24 erkek) oluşan bir çalışmada osteoporozu ya da osteopenisi olan kadınlarda normal KMD değerlerine sahip olan kadınlara göre obstruktif koroner arter hastalığı prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde ise sayı azlığından ötürü anlamlı fark bulunamamıştır (220). Bir çalışmada artmış kemik rezorpsiyon markerlarının artmış myokard enfarktüsü ve inme riski ile birlikteliği gösterilmiştir (221). Çalışmamızda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ayrı bir risk faktörü olarak düşünülen Fetuin-A'nın osteoporoz, osteopeni ve normal KMD değerlerine sahip gruplar arasında değerlendirilmesinde osteoporotik grupta düşüş eğiliminde saptanmış olması osteoporozun kardiyovasküler risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Osteoporoz ve vasküler kalsifikasyonun ortak patofizyolojisinde bone morphogenic protein, RANKL, osteoprotegerin, Wnt sinyal yolağı, matrix Gla proteinleri, vitamin K eksikliği, fosfat, katepsin K, osteopontin, parathormon, vitamin D, dislipidemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi rol almaktadır (222).

Naves ve arkadaşlarının 50 yaş ve üstü 624 vakayı 4 yıl süreyle incelediği çalışmada ciddi aort kalsifikasyonu ile osteoporotik kırık prevalansının paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Aort kalsifikasyonunun progresyonu ile lumbal KMD değerlerinde azalma arasında pozitif ilişki saptanmıştır (223). Simon ve arkadaşlarının 125 postmenopozal kadında (yaş 50-84) yapmış oldukları çalışmada 41 vakada (% 32.8) osteoporoz ve 61 vakada (%48.8) aort kalsifikasyonu (ortalama 3.1) tespit etmişlerdir. Aort kalsifikasyonu olan vakalar, olmayanlara göre daha yaşlı ve daha düşük femur boyun ve trokanter KMD' sine sahip bulunmuşlardır. ($p < 0.01$)

Multiple regresyon analizlerinde ise sadece femur boyun KMD' si aort kalsifikasyonunun bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur (224). Zhou ve arkadaşlarının 432 çin kökenli osteoporotik vakada lateral radyografi ile aort kalsifikasyon değerlendirmesi yaptıkları çalışmada diğer faktörlerden bağımsız olarak aort kalsifikasyon skoru >6 olan vakalarda aort kalsifikasyon skoru 0 olan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük KMD değerleri tespit edilmiştir (225). Schuzl ve arkadaşları, 2348 sağlıklı postmenopozal kadını inceledikleri ve bilgisayarlı tomografi yöntemiyle aort kalsifikasyon derecesini belirledikleri çalışmada aort kalsifikasyonunun kemik yoğunluğu ile ters orantılı, kırıklarla doğru orantılı olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmanın 228 kadınla devam ettirilen subgrup analizlerinde aort kalsifikasyonunda yıllık artış yüzdesinin yıllık kemik kaybındaki %47 varyanstan sorumlu olduğu gösterilmiştir (p < 0.001) (45). Bizim çalışmamızda ise aort kalsifikasyonu olan hasta oranı osteoporotik grupta daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. Anlamlı fark saptanmamış olması hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olmasıyla ya da lumbal KMD değerlerini etkileyebilen kompresyon kırıkları ve osteofit oluşumları ile ilişkili olabilir.

Kemik ve immün sistem hücrelerinin kemik iliğinde aynı öncül hücrelerden köken almaları, ortak mikroçevreye sahip olmaları ve benzer mediyatörlerin etkisinde kalmaları ortaya konulmuştur. İnflamasyon sırasında uygunsuz aktive olmuş T hücrelerinin artmış kemik yıkımı ile ilişkisi bilinmektedir. Birçok proinflamatuvar sitokin direk olarak ya da RANKL/osteoprotegerin sistemi üzerinden osteoklastojenik ya da anti-osteoklastojenik etki gösterebilmektedir. IL-1, IL-6, TNF, IL-8, IL-11, IL-15, IL-17, IL-32 osteoklastojenik özellikler göstermekte iken IFN- γ , IFN- β , IFN- α , IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, IL-33 anti-osteoklastojenik etkiye sahiptir (226). Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kistik fibrozis ve kronik obstruktif pulmoner hastalık gibi inflamatuvar hastalıklar kemik yıkımı ile ilişkilidir. Osteoklast makrofaj koloni stimüle edici faktör ve TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokin, inflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkide köprü görevi üstlenmektedir (227).

Farelerde yapılan bir çalışmada hem TNF- α hem de RANKL' a karşı geliştirilen monoklonal antikor 8G12' nin, doz bağımlı olarak osteoklastogenezini inhibe ettiği ve ayrıca inflamasyon sırasında infiltre olan lökosit sayısını %50 azalttığı gösterilmiştir. Böylece 8G12, hem osteoporoz sürecini hem de inflamasyonu birlikte baskılamıştır (228).

Pablo ve arkadaşlarının 20 yaş ve üzeri 10.475 katılımcı ile yürütmüş olduğu çalışmada erkeklerin kadınlara oranla daha yüksek total ve subtotal KMD değerleri ile daha düşük CRP seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Mevcut ilişki medikal tedavilerden, komorbiditelerden ve diğer potansiyel karıştırıcı etkilerden bağımsız olarak bulunmuştur. Serum vitamin-D düzeylerine göre sonuçlar değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür (229). 75 yaş ve üzeri (ortalama 80-85) 1044 kadında, ortalama 11,6 yıl (maksimum 16,9 yıl) takip süresi ile yapılan bir çalışmada ise izlemde persistan CRP düzeyi ≥ 3 mg/L olanların KMD düzeyi persistan CRP düzeyi < 3 mg/L olan gruba göre daha ciddi oranda kemik kaybı saptanmıştır. (total kalça -0,125 vs -0,085 g/cm² p = 0,018; femur boyun -0,127 vs -0,078 g/cm² p = 0,005) (230). Çalışmamızda Fetuin-A düzeylerini etkileyebilecek olan inflamatuvar durumlar dışlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak gruplar arası sedimentasyon ve CRP düzeylerinde fark olmadan osteoporozda serum Fetuin-A' nın düşme trendinde saptanmış olması, diğer inflamatuvar sebeplerden bağımsız olarak osteoporozun patogenezinde inflamatuvar sürecin rol oynadığının indirek bir göstergesi olabilir.

Fetuin-A' nın kemik fizyolojisi üzerine önemli etkisi mevcuttur. Fetuin-A, kemik gelişimi esnasında kondrosit farklılaşmasında ve dolayısıyla büyüme plağı gelişiminde etkilidir (141). Fetuin-A' nın ektopik kalsifikasyonu inhibe edici etkisini destekleyen çalışmaların yanı sıra Price ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kemik dokuda Fetuin-A' nın tip 1 kollajen fibrilleri arasında mineralizasyonu artırdığı gösterilmiştir. Fetuin-A, fibrillerin dışında kalsifikasyonu inhibe edici rol oynarken fibrillerin içinde mineralizasyonu artırıcı görev görmektedir. Ektopik kalsifikasyon inhibitörü olan Fetuin-A, kemik mineralizasyonu aktivatörü olarak fizyolojik role de sahiptir (147, 231, 232). Bu nedenle düşük Fetuin-A düzeyleri kemik mineralizasyonunu bozabilmekte ve osteoporoz patogenezinde katkıda bulunabilmektedir.

Wu ve arkadaşlarının 64 hemodiyaliz hastasında yapmış oldukları çalışmada Fetuin-A' nın osteoporoz göstergesi olarak duyarlılığının %71, özgüllüğünün %77,8 olduğu gösterilmiştir. Femur boyun KMD değerleri ile Fetuin A düzeyleri arasında diğer değişkenlerden bağımsız olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,038$) (233).

Çalışmamızda Fetuin-A' yı etkileyebilecek olan akut ve kronik inflamasyon süreçlerinin dışlanmış olması diğer çalışmalara üstünlük sağlamaktadır. Fetuin-A' nın metabolik olaylarda rol oynadığı literatürdeki çalışmalarda ortaya konulmuş olduğundan Fetuin-A düzeyleri daha düşük olan diyabetik hasta grubu da çalışmaya dahil edilmemiştir. Fetuin-A'nın kalsiyum metabolizması ve kalsifikasyon mekanizmasında etkili olmasından ötürü hiperkalsemi, primer ve sekonder hiperparatiroidi ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan vakalar çalışmada incelenmemişlerdir. Çalışmamız oluşturulurken Fetuin-A' nın multifonksiyonel yapısı dikkate alınmış olup Fetuin-A' yı değiştirebilecek olan sebepler dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir ve bu sebepten ötürü çalışmamız literatürdeki birçok çalışmadan ayrılmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılık yönleri değerlendirildiğinde hasta sayısının az olması göze çarpmaktadır. Daha fazla hasta ile yapılacak çalışmaların yapılması, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık patofizyolojisindeki ortak noktaların daha net olarak belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Çalışmamızda serum Fetuin-A düzeyleri ile aortik kalsifikasyon skorları ile KMD değerleri arasında ilişki eğilimi olmasına rağmen p değerleri anlamlı olmaması hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Bu olası ilişkinin daha net olarak ortaya konabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık ortak patogenezinde Fetuin-A'nın rol oynayabileceği düşünülmektedir. KMD değerlerinde düşme ile serum Fetuin-A düzeylerinde azalma eğilimi söz konusudur. Fetuin-A düzeyleri aort kalsifikasyon skoru yüksek olanlarda düşük olanlara göre daha düşük olma eğilimindedir. Mevcut ilişki ortak patogenezin anlaşılmasında önemli bir yer tutmaktadır. Tespit edilen ilişkinin daha net bir şekilde aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*. 2011;5:124-146.
2. Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüzkaya A, et al. Osteoporozun Sınıflandırılması, Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Bir Dakikalık Osteoporoz Risk Testi. *Euras J Fam Med* 2013;2:107-114.
3. Hazenberg JG, Freeley M, Foran E, et al. Microdamage: A cell transducing mechanism based on ruptured osteocyte processes. *Journal of Biomechanics*. 2006;39:2096-2103.
4. Arıoğul S, Yavuz BB. Yaşlıda Osteoporoz ve Tedavisi. *Klinik Gelişim*. 2012;25:38-40.
5. Işık M, Cankurtaran M. Senil Osteoporoz ve Tedavisi In: Arıoğul S, ed. *Geriatri ve Gerontoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006:735-752.
6. Meray J, Peker Ö. Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul: Gelanos Yayınevi; 2012. p.7-147.
7. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, et al. General characteristics, clinical features and related factors of osteoporosis in a group of elderly Turkish men. *Aging clinical and experimental research*. 2005;17:108-115.
8. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis International*. 2012;23:949-955.
9. Wehren LE, Magaziner J. Hip fracture: risk factors and outcomes. *Current Osteoporosis Reports*. 2003;1:78-85.
10. Orsini LS, Rousculp MD, Long SR, et al. Health care utilization and expenditures in the United States: a study of osteoporosis-related fractures. *Osteoporosis International*. 2005;16:359-371.
11. Bischoff-Ferrari HA et al: Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 21:1121, 2010
12. Ismail A, Silman A, Reeve J, et al. Rib fractures predict incident limb fractures: results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporosis International*. 2006;17:41-45.

13. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nature medicine*. 2011;17:1235-1241.
14. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis 1. *Endocrine reviews*. 2000;21:115-137.
15. Kousteni S, Chen J-R, Bellido T, et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science*. 2002;298:843-846.
16. Duncan EL, Danoy P, Kemp JP, et al. Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS genetics*. 2011;7:e1001372.
17. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nature genetics*. 2012;44:491-501.
18. Looker A, Melton III L, Borrud L, et al. Lumbar spine bone mineral density in US adults: demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status. *Osteoporosis International*. 2012;23:1351-1360.
19. Crabtree N, Kibirige M, Fordham J, et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone*. 2004;35:965-972.
20. Wetzsteon RJ, Kalkwarf HJ, Shults J, et al. Volumetric bone mineral density and bone structure in childhood chronic kidney disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26:2235-2244.
21. Vu MQ, Weintraub N, Rubenstein LZ. Falls in the nursing home: are they preventable? *Journal of the American Medical Directors Association*. 2004;5:401-406.
22. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2010;375:1729-1736.
23. Hui SL, Slemenda CW, Johnston Jr CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *Journal of clinical investigation*. 1988;81:1804.
24. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 2005;120:483-495.

25. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2010;31:266-300.
26. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26:441-451.
27. Recker R, Lappe J, Davies K, et al. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15:1965-1973.
28. Parfitt A, Villanueva A, Foldes J, et al. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10:466-473.
29. Han ZH, Palnitkar S, Rao DS, et al. Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12:498-508.
30. Parfitt A. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodelling; implications for the understanding of osteoporosis. *Fundamentals of osteoporosis*. 2009:35-37.
31. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New England Journal of Medicine*. 1994;331:1056-1061.
32. Jones ME, Boon WC, McInnes K, et al. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3:414-421.
33. Santen R, Brodie H, Simpson E, et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocrine reviews*. 2009;30:343-375.
34. Almeida M, Iyer S, Martin-Millan M, et al. Estrogen receptor- α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123:394.

35. Vanderschueren D, Van Herck E, Suiker A, et al. Bone and mineral metabolism in aged male rats: short and long term effects of androgen deficiency. *Endocrinology*. 1992;130:2906-2916.
36. Vandenput L, Boonen S, Van Herck E, et al. Evidence From the Aged Orchidectomized Male Rat Model That 17 β -Estradiol Is a More Effective Bone-Sparing and Anabolic Agent Than 5 α -Dihydrotestosterone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17:2080-2086.
37. Smith EP, Specker B, Bachrach BE, et al. Impact on bone of an estrogen receptor- α gene loss of function mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93:3088-3096.
38. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282:27285-27297.
39. Almeida M, Han L, Ambrogini E, et al. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF- κ B in osteoblastic cells via a PKC β /p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens. *Molecular Endocrinology*. 2010;24:2030-2037.
40. Van Staa T, Laan R, Barton I, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48:3224-3229.
41. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:62-70.
42. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science*. 2007;315:1278-1282.
43. Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, et al. Atherogenic High-Fat Diet Reduces Bone Mineralization in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16:182-188.
44. Yesil Y, Ulger Z, Halil M, et al. Coexistence of osteoporosis (OP) and coronary artery disease (CAD) in the elderly: It is not just a by chance event. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;54:473-476.

45. Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:4246-4253.
46. Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: β -catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Molecular Endocrinology*. 2007;21:2605-2614.
47. Almeida M, Ambrogini E, Han L, et al. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284:27438-27448.
48. Mody N, Parhami F, Sarafian TA, et al. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;31:509-519.
49. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;23:1-10.
50. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of osteoporosis*. 2013;8:1-218.
51. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, et al. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *Journal of clinical densitometry*. 2008;11:473-477.
52. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosis International*. 1994;4:368-381.
53. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, et al. Summary of the international society for clinical densitometry 2005 position development conference. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22:643-645.
54. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of bone and mineral research*. 2005;20:1185-1194.

55. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92:2087-2099.
56. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Annals of internal medicine*. 1991;114:919-923.
57. De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, et al. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13:1587-1593.
58. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11:707-730.
59. Kelly T, Slovik D, Schoenfeld D, et al. Quantitative Digital Radiography Versus Dual Photon Absorptiometry of the Lumbar Spine*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67:839-844.
60. Yamada M, Ito M, Hayashi K, et al. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. *AJR American journal of roentgenology*. 1994;163:1435-1440.
61. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? *Annals of internal medicine*. 1991;115:837-842.
62. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Annals of internal medicine*. 1989;111:355-361.
63. Cummings SR, Browner W, Black D, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *The Lancet*. 1993;341:72-75.
64. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *Jama*. 1990;263:665-668.
65. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993;8:1227-1233.

66. Eastell R, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. *Journal of clinical investigation*. 1989;83:168.
67. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: A review of findings from prospective studies. *The American journal of medicine*. 1995;98:24S-28S.
68. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *Jama*. 2002;288:1898-1900.
69. Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *Journal of bone and mineral research*. 1992;7:633-638.
70. Kanis J, Glüer C-C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis International*. 2000;11:192-202.
71. Lobao R, Carvalho A, Cuppari L, et al. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis. *Clinical nephrology*. 2004;62:432-439.
72. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Current osteoporosis reports*. 2005;3:5-12.
73. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2006;69:1945-1953.
74. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162:1009-1020.
75. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama*. 2001;285:320-323.
76. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Journal of bone and mineral research*. 1999;14:821-828.
77. Kanis J, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-382.
78. Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2013;56:686-693.

79. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:4431-4437.
80. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:3651-3655.
81. Wood AJ, Riggs BL, Melton III LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 1992;327:620-627.
82. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *New England journal of medicine*. 1995;332:767-774.
83. Johnston CC. *Clinical Indications for Bone Mass Measurements: A Report from the Scientific Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation; Task Force, C. Conrad Johnston...[et Al.]*. MA Liebert; 1989.
84. Christiansen C. *Consensus development conference on osteoporosis*. Elsevier Science; 1993.
85. SÖZEN T. Metabolik Kemik Hastalıkları.
86. Hochberg M, Prashker M, Greenwald M, et al. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1791-1801.
87. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996;125:961-968.
88. Nagant de Deuxchaisnes C. The pathogenesis and treatment of involutional osteoporosis. *Osteoporosis, a multi-disciplinary problem Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series*; 1983:291.
89. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *New England journal of medicine*. 1991;325:1189-1195.
90. ELDERS PJ, NETELNBOS JC, LIPS P, et al. Calcium Supplementation Reduces Vertebral Bone Loss in Perimenopausal Women: A Controlled Trial in

- 248 Women between 46 and 55 Years of Age*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73:533-540.
91. Christiansen C. Prevention and treatment of osteoporosis: a review of current modalities. *Bone*. 1992;13:S35-S39.
 92. Gallagher J, Riggs BL, Eisman J, et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *Journal of clinical investigation*. 1979;64:729.
 93. Bullamore J, Wilkinson R, Gallagher J, et al. Effect of age on calcium absorption. *The Lancet*. 1970;296:535-537.
 94. Alevizaki C, Ikkos D, Singhelakis P. Progressive decrease of true intestinal calcium absorption with age in normal man. *Journal of Nuclear Medicine*. 1973;14:760-762.
 95. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Annals of internal medicine*. 1994;120:97-103.
 96. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95:471-478.
 97. Richelson LS, Wahner HW, Melton III L, et al. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *New England Journal of Medicine*. 1984;311:1273-1275.
 98. Prior JC, Vigna YM, Barr SI, et al. Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances. *The American journal of medicine*. 1994;96:521-530.
 99. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *New England Journal of Medicine*. 1993;329:1141-1146.
 100. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *The American journal of medicine*. 1994;97:66-77.
 101. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122:9-16.
 102. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al. Risk factors for hip fracture in black women. *New England Journal of Medicine*. 1994;330:1555-1559.

103. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2002;18:529-555.
104. Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcified tissue international*. 1991;49:71-76.
105. MacIntyre I, Whitehead M, Banks L, et al. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *The Lancet*. 1988;331:900-902.
106. Overgaard K. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose-response study. *Calcified tissue international*. 1994;55:82-86.
107. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, et al. Effect of salmon calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ*. 1989;299:477-479.
108. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England journal of medicine*. 1990;323:73-79.
109. Schneider PF, Fischer M, Allolio B, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research*. 1999;14:1387-1393.
110. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporosis international*. 2011;22:2951-2961.
111. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis--a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *New England Journal of Medicine*. 1993;328:1747-1752.
112. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Medical New York; 2008.
113. Abrahamsen B, Grove E, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporosis International*. 2014;25:757-762.
114. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95:1174-1181.

115. Pedersen KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*. 1944;154:575-575.
116. Dziegielewska KM, Brown WM. *Fetuin*. RG Landes Co; 1995.
117. Olivier E, Soury E, Ruminy P, et al. Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals. *Biochem J*. 2000;350:589-597.
118. Rizzu P, Baldini A. Three members of the human cystatin gene superfamily, AHSB, HRG, and KNG, map within one megabase of genomic DNA at 3q27. *Cytogenetic and Genome Research*. 1995;70:26-28.
119. Brown W, Dziegielewska K, Saunders N, et al. Fetuin-an old friend revisited. *Bioessays*. 1992;14:749-755.
120. Lee C, Bongcam-Rudloff E, Sollner C, et al. Type 3 cystatins; fetuins, kininogen and histidine-rich glycoprotein. *Front Biosci*. 2009;14:2911-2922.
121. BROWN WM, DZIEGIELEWSKA KM, SAUNDERS NR, et al. The nucleotide and deduced amino acid structures of sheep and pig fetuin. *European Journal of Biochemistry*. 1992;205:321-331.
122. Hedrich J, Lottaz D, Meyer K, et al. Fetuin-A and cystatin C are endogenous inhibitors of human meprin metalloproteases. *Biochemistry*. 2010;49:8599-8607.
123. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural Basis of Calcification Inhibition by α 2-HS Glycoprotein/Fetuin-A FORMATION OF COLLOIDAL CALCIPROTEIN PARTICLES. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278:13333-13341.
124. Jahnen-Dechent W, Trindl A, Godovac-Zimmermann J, et al. Posttranslational Processing of Human α 2-HS Glycoprotein (Human Fetuin). *European Journal of Biochemistry*. 1994;226:59-69.
125. Dziegielewska K, Møllgård K, Reynolds M, et al. A fetuin-related glycoprotein (α 2HS) in human embryonic and fetal development. *Cell and tissue research*. 1987;248:33-41.
126. Denecke B, Graber S, Schafer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J*. 2003;376:135-145.
127. Triffitt J, Gebauer U, Ashton B, et al. Origin of plasma α 2HS-glycoprotein and its accumulation in bone. 1976.

128. Coen G, Ballanti P, Silvestrini G, et al. Immunohistochemical localization and mRNA expression of matrix Gla protein and fetuin-A in bone biopsies of hemodialysis patients. *Virchows Archiv*. 2009;454:263-271.
129. BRONSON PM, BORDER JR. Changes in the serum alpha glycoprotein distribution in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1975;15:451-455.
130. Lebreton J, Joisel F, Raoult J, et al. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *Journal of Clinical Investigation*. 1979;64:1118.
131. Daveau M, Davrinche C, Djelassi N, et al. Partial hepatectomy and mediators of inflammation decrease the expression of liver α 2-HS glycoprotein gene in rats. *FEBS letters*. 1990;273:79-81.
132. Wöltje M, Tschöke B, von Bülow V, et al. CCAAT enhancer binding protein β and hepatocyte nuclear factor 3 β are necessary and sufficient to mediate dexamethasone-induced up-regulation of alpha2HS-glycoprotein/fetuin-A gene expression. *Journal of molecular endocrinology*. 2006;36:261-277.
133. Henriksen K, Neutzsky-Wulff AV, Bonewald LF, et al. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone*. 2009;44:1026-1033.
134. Kanaan RA, Kanaan LA. Transforming growth factor beta1, bone connection. *Medical Science Review*. 2006;12:RA164-RA169.
135. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, et al. Fetuin/ α 2-HS glycoprotein is a transforming growth factor- β type II receptor mimic and cytokine antagonist. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271:12755-12761.
136. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, et al. Regulation of osteogenesis by fetuin. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274:28514-28520.
137. Jahnke-Dechent W, Schinke T, Trindl A, et al. Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272:31496-31503.
138. Saunders NR, Deal A, Dziegielewska KM, et al. Expression and distribution of fetuin in the developing sheep fetus. *Histochemistry*. 1994;102:457-475.
139. Szweras M, Liu D, Partridge EA, et al. α 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein antagonist, regulates

- postnatal bone growth and remodeling. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:19991-19997.
140. Schinke T, Amendt C, Trindl A, et al. The Serum Protein α 2-HS Glycoprotein/Fetuin Inhibits Apatite Formation in Vitro and in Mineralizing Calvaria Cells a possible role in mineralization and calcium homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271:20789-20796.
141. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein α 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112:357.
142. Jahnen-Dechent W, Schäfer C, Ketteler M, et al. Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification. *Journal of molecular medicine*. 2008;86:379-389.
143. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, et al. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix γ -carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:3926-3934.
144. Price PA, Williamson MK, Nguyen TMT, et al. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:1594-1600.
145. Matsui I, Hamano T, Mikami S, et al. Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure. *Kidney international*. 2009;75:915-928.
146. Hamano T, Matsui I, Mikami S, et al. Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21:1998-2007.
147. Toroian D, Lim JE, Price PA. The Size Exclusion Characteristics of Type I Collagen implications for the role of noncollagenous bone constituents in mineralization. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282:22437-22447.
148. Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell*. 1989;58:631-640.

149. Srinivas P, Wagner AS, Reddy LV, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Molecular Endocrinology*. 1993;7:1445-1455.
150. Mathews ST, Chellam N, Srinivas PR, et al. α 2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. *Molecular and cellular endocrinology*. 2000;164:87-98.
151. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One*. 2008;3:e1765.
152. Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, et al. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J*. 2010;429:451-462.
153. Stefan N H. Alpha2-Heremans-schmidglycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetescare*. 2006;29:853.
154. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*. 2002;51:2450-2458.
155. Kalabay L, Cseh K, Pajor A, et al. Correlation of maternal serum fetuin/alpha2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes. *European journal of endocrinology*. 2002;147:243-248.
156. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29:468-468.
157. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum fetuin A/ α 2HS-glycoprotein levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease: relation with liver fibrosis. *Annals of clinical biochemistry*. 2010;47:549-553.
158. Brix JM, Stingl H, Höllerl F, et al. Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95:4877-4881.
159. Jenkins NT, McKenzie JA, Hagberg JM, et al. Plasma fetuin-A concentrations in young and older high- and low-active men. *Metabolism*. 2011;60:265-271.

160. Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57:1248-1252.
161. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2005;14:337-342.
162. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, et al. Association of high alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis*. 2007;195:110-115.
163. Rittig K, Thamer C, Haupt A, et al. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis*. 2009;207:341-342.
164. Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clinical endocrinology*. 2007;66:246-250.
165. Roos M, Richart T, Kouznetsova T, et al. Fetuin-A and arterial stiffness in patients with normal kidney function. *Regulatory peptides*. 2009;154:39-43.
166. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2003;361:827-833.
167. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int*. 2005;67:2383-2392.
168. Wang AY-M, Woo J, Lam CW-K, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20:1676-1685.
169. Hermans M, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney international*. 2007;72:202-207.
170. Zheng S, de las Fuentes L, Bierhals A, et al. Relation of serum fetuin-A levels to coronary artery calcium in African-American patients on chronic hemodialysis. *The American journal of cardiology*. 2009;103:46-49.

171. Kirkpantur A, Altun B, Hazirolan T, et al. Association Among Serum Fetuin-A Level, Coronary Artery Calcification, and Bone Mineral Densitometry in Maintenance Hemodialysis Patients. *Artificial organs*. 2009;33:844-854.
172. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney international*. 2005;67:1070-1077.
173. Mikami S, Hamano T, Fujii N, et al. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertension Research*. 2008;31:1163.
174. Russo D, Corrao S, Miranda I, et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *American journal of nephrology*. 2006;27:152-158.
175. Cottone S, Palermo A, Arsena R, et al. Relationship of fetuin-A with glomerular filtration rate and endothelial dysfunction in moderate-severe chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2009;23:62-69.
176. Westenfeld R, Schäfer C, Krüger T, et al. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20:1264-1274.
177. Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2010;21:281-285.
178. Emoto M, Mori K, Lee E, et al. Fetuin-A and atherosclerotic calcified plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010;59:873-878.
179. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, et al. Vascular calcification and uremia: what do we know? *American journal of nephrology*. 2007;28:339-346.
180. Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Correlation between fetuin-A and matrix Gla protein levels in human serum. *Artery Research*. 2010;4:91-93.
181. Roos M, Oikonomou D, von Eynatten M, et al. Associations of fetuin-A levels with vascular disease in type 2 diabetes patients with early diabetic nephropathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:48-54.
182. Lorant DP, Grujicic M, Hoebaus C, et al. Fetuin-A levels are increased in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. 2011;34:156-161.

183. Jung JY, Hwang Y-H, Lee S-W, et al. Factors associated with aortic stiffness and its change over time in peritoneal dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25:4041-4048.
184. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Internal medicine*. 2010;49:1281-1285.
185. Mathews ST, Deutsch DD, Iyer G, et al. Plasma α 2-HS glycoprotein concentrations in patients with acute myocardial infarction quantified by a modified ELISA. *Clinica chimica acta*. 2002;319:27-34.
186. Lim P, Collet J-P, Moutereau S, et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clinical chemistry*. 2007;53:1835-1840.
187. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Annals of internal medicine*. 2010;152:640-648.
188. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, et al. Association of fetuin-a with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease data from the heart and soul study. *Circulation*. 2007;115:2533-2539.
189. Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Fetuin-A, Valve Calcification, and Diabetes What Do We Understand? *Circulation*. 2007;115:2464-2467.
190. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *European heart journal*. 2009;30:2054-2061.
191. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15:2857-2867.
192. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:2920-2930.

193. Voigt M, Fischer DC, Rimpau M, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 and fetuin-A in calcified carotid atheroma. *Histopathology*. 2010;56:775-788.
194. Ren J, Davidoff AJ. α 2-Heremans Schmid glycoprotein, a putative inhibitor of tyrosine kinase, prevents glucose toxicity associated with cardiomyocyte dysfunction. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2002;18:305-310.
195. Merx MW, Schäfer C, Westenfeld R, et al. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:3357-3364.
196. Dziegielewska K, Matthews N, Saunders N, et al. α 2HS-Glycoprotein Is Expressed at High Concentration in Human Fetal Plasma and Cerebrospinal Fluid. *Fetal diagnosis and therapy*. 1993;8:22-27.
197. Saunders N, Habgood M, Ward R, et al. Origin and fate of fetuin-containing neurons in the developing neocortex of the fetal sheep. *Anatomy and embryology*. 1992;186:477-486.
198. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*. 2008;118:2555-2562.
199. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, et al. Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables. *Atherosclerosis*. 2010;208:290-296.
200. Wang H, Li W, Zhu S, et al. Peripheral administration of fetuin-A attenuates early cerebral ischemic injury in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010;30:493-504.
201. Tuman H, Lehmsiek V, Rau D, et al. CSF proteome analysis in clinically isolated syndrome (CIS): candidate markers for conversion to definite multiple sclerosis. *Neuroscience letters*. 2009;452:214-217.
202. Puchades M, Hansson SF, Nilsson CL, et al. Proteomic studies of potential cerebrospinal fluid protein markers for Alzheimer's disease. *Molecular brain research*. 2003;118:140-146.
203. Kebapcilar L, Bilgir O, Cetinkaya E, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on macrophage migration inhibitory factor, C-reactive protein and fetuin-a levels. *Clinics*. 2010;65:799-802.

204. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, et al. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2007;46:1685-1691.
205. Kuśnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Panek J, et al. Serum fetuin A concentrations in patients with acute pancreatitis. *Clinical laboratory.* 2009;56:191-195.
206. Molvarec A, Kalabay L, Derzsy Z, et al. Preeclampsia is associated with decreased serum α 2-HS glycoprotein (fetuin-A) concentration. *Hypertension Research.* 2009;32:665-669.
207. Kalabay L, Cseh K, Benedek S, et al. Serum α 2-HS glycoprotein concentration in patients with hematological malignancies. *Annals of hematology.* 1991;63:264-269.
208. Hendig D, Schulz V, Arndt M, et al. Role of serum fetuin-A, a major inhibitor of systemic calcification, in pseudoxanthoma elasticum. *Clinical chemistry.* 2006;52:227-234.
209. Kalabay L, Jakab L, Prohászka Z, et al. Human fetuin/ α 2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2002;14:389-394.
210. Wang H, Zhang M, Bianchi M, et al. Fetuin (α 2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage-deactivating molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95:14429-14434.
211. Stejskal D, Karpisek M, Vrtal R, et al. Urine fetuin-A values in relation to the presence of urolithiasis. *BJU international.* 2008;101:1151-1154.
212. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis. *Osteoporosis International.* 1999;10:259-264.
213. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132:245-250.
214. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2002;17:200-209.

215. Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2006;12:163-168.
216. Sattler A, Schoppet M, Schaefer J, et al. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcified tissue international*. 2004;74:103-106.
217. Pirilä S, Taskinen M, Turanlahti M, et al. Bone Health and Risk Factors of Cardiovascular Disease—A Cross-Sectional Study in Healthy Young Adults. *PloS one*. 2014;9:e108040.
218. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *New England journal of medicine*. 1987;316:1105-1110.
219. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2005;96:1059-1063.
220. Varma R, Aronow WS, Basis Y, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2008;101:1103-1104.
221. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, et al. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24:2023-2031.
222. Lampropoulos CE, Papaioannou I, D'Cruz DP. Osteoporosis—a risk factor for cardiovascular disease? *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8:587-598.
223. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporosis International*. 2008;19:1161-1166.
224. Simon S-p, Fodor D, Muntean L, et al. Bone mineral density, vertebral fractures and body mass index in postmenopausal women with abdominal aortic calcification. *Endocrine research*. 2013;39:1-6.
225. Zhou R, Zhou H, Cui M, et al. Association between aortic calcification and the risk of osteoporosis in a Chinese cohort: the Chongqing osteoporosis study. *Calcified tissue international*. 2013;93:419-425.

226. Zupan J, Jeras M, Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. *Biochemia medica*. 2013;23:43-63.
227. Cagnetta V, Patella V. The role of the immune system in the physiopathology of osteoporosis. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2012;9:85.
228. Qian H, Yuan H, Wang J, et al. A monoclonal antibody ameliorates local inflammation and osteoporosis by targeting TNF- α and RANKL. *International immunopharmacology*. 2014;20:370-376.
229. de Pablo P, Cooper MS, Buckley CD. Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64:2624-2631.
230. Berglundh S, Malmgren L, Luthman H, et al. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort. *Osteoporosis International*. 2014:1-9.
231. Toroian D, Price PA. The essential role of fetuin in the serum-induced calcification of collagen. *Calcified tissue international*. 2008;82:116-126.
232. Price PA, Toroian D, Lim JE. Mineralization by inhibitor exclusion the calcification of collagen with fetuin. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284:17092-17101.
233. Wu Q, Xiao DM, Fan WF, et al. Effect of Serum Fibroblast Growth Factor-23, Matrix Gla Protein and Fetuin-A in Predicting Osteoporosis in Maintenance Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2014;18:427-433.