

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA PLAZMA ADRENOMEDULLİN DÜZEYİ İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Banu UÇAR*, Volkan NOYAN*, Aykan YÜCEL*, Nevin SAĞSÖZ*, Osman Çağlayan**

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale.

**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale

ÖZET

Objektif: Polikistik over sendromlu (PKOS) ve PKOS olmayan kadınlar arasında kemik mineral yoğunluğunun (KMY) karşılaştırılması ve PKOS'li kadınlarda plazma adrenomedullin düzeyi ile KMY arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Planlama: Prospektif analiz.

Ortam: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Hastalar: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 20 PKOS'li ve 13 PKOS olmayan kadın dahil edildi.

Girişim: Her olguda plazma adrenomedullin, serum androstenedion, serbest testosteron, testosteron, DHEAS, SHBG, FSH, LH, östradiol, açlık insülin ve açlık glukoz ölçüldü. DEXA ile KMY ölçümleri (lumbar vertebra 2-4 (L2-4), femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni) yapıldı. İnsülin rezistansı açlık insülin, 75 gr glukoz tolerans testi ve glukoz/insülin oranı ile değerlendirildi.

Değerlendirme parametreleri: PKOS'li olgularda plazma adrenomedullin konsantrasyonu ile KMY ölçümleri (L2-4, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni) arasındaki ilişki.

Sonuçlar: PKOS'li olgular ile kontrol grubu olgularının plazma adrenomedullin konsantrasyonu, L2-4, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni KMY ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu. PKOS'li olgularda, plazma adrenomedullin ve KMY (L2-4, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni) arasında ilişki saptanmadı.

Yorum: Endojen adrenomedullinin düzeylerinin kemik mineral yoğunluğuna etkisinin incelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: adrenomedullin, kemik mineral yoğunluğu, polikistik over sendromu

SUMMARY

Association Between Plasma Adrenomedullin Levels and Bone Mineral Density in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Objective: The aim of the study was to compare bone mineral density measurements between patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and age and body mass index matched healthy controls, and to examine whether plasma adrenomedullin concentration was associated with bone mineral density.

Design: Prospective study.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, Kırıkkale University School of Medicine.

Patients: Twenty women with PCOS and 13 healthy control subjects were enrolled in the study.

Interventions: Plasma adrenomedullin, serum androstenedione, free testosterone, testosterone, DHEAS, SHBG, FSH, LH, estradiol,

Yazışma adresi: Banu UÇAR. Karargahtepe mah. Atış cad. Komut sok. 14/4, Meteoroloji Keçiören/ANKARA

Tel: 0532 741 81 16

e.mail:banuucar@gmail.com

Alındığı tarih: 24. 10. 2005, kabul tarihi:18. 11. 2005

fasting insulin and fasting glucose were measured in each subject. Bone mineral density (lumbar spine 2-4 (L2-4), femoral neck, ward's triangle, great trochanter) measurements were measured using dual energy X-ray absorptiometry. Insulin resistance was estimated by fasting insulin level, fasting glucose:insulin ratio and 75 g of glucose tolerance test for 2 hours.

Main Outcome Measures: *Bone mineral density and correlation between bone mineral density and plasma adrenomedullin.*

Result: *Bone mineral density measurements did not differ between the groups. There were no correlations between plasma adrenomedullin and bone mineral density measurements.*

Conclusions: *Further studies are needed to evaluate the relation between bone mineral density and plasma adrenomedullin.*

Key words: *Polycystic ovary syndrome, adrenomedullin, bone mineral density.*

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), menstrüel disfonksiyon, infertilite, hiperandrojenizm ve insülin rezistansı ile karakterizedir⁽¹⁾. Amenoreik kadınlar, östrojen yetmezliği nedeniyle kontrol grubuna göre daha düşük kemik mineral yoğunluğuna (KMY) sahiptirler⁽²⁾. PKOS'ın kemik metabolizması ve iskelet kütesine etkisi tartışmalı bir konudur⁽³⁾. PKOS'li bazı oligomenoreik ve amenoreik kadınlar osteopeni için risk altındadırlar⁽³⁾. PKOS'de pek çok faktör kemik yoğunluğunu etkileyebilir⁽²⁾. PKOS'de artmış vücut kitle indeksi (VKİ), artmış androjenler ve rölatif yükselmiş östrojen düzeyleri, kemikte pozitif etkilere sahip olabilir^(2,4). Ovulatuvar disfonksiyon ve androjen sentezindeki bozukluğa ek olarak PKOS, obezite, artmış santral obezite ve çeşitli endokrin anormallikler (insülin rezistansı, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı ve bazen diabetes mellitus) ile karakterizedir. Sendromun bu komponentleri kemik kütesini etkileyebilir⁽³⁾. Bununla beraber, PKOS'de kemik üzerine pozitif etkiler, sitokinler, büyüme faktörleri ve diğer hormonlar aracılığı ile olabilir⁽³⁾.

Adrenomedullin (AM) 52 aminoasitli, potent, uzun etkili vazodilatatör bir peptittir⁽⁵⁾. AM, kemik büyüme düzenleyicileri olarak bilinen kalsitonin amilin ailesinin bir üyesidir⁽⁶⁾. AM, ilk kez feokromasitoma dokusundan izole edilmiştir. Endotelial hücrelerden salgılanmaktadır⁽⁵⁾.

Plazma adrenomedullin düzeyleri, hidrasyon, hipertansiyon, iskemi, septik şok, endokrin ve metabolik hastalıklarda artar⁽⁷⁾. Over tümörlerinde, tümör dokusunda adrenomedullin mRNA ekspresyonu gösterilmiştir⁽⁸⁾.

AM, in-vitro osteoblast proliferasyonunu stimüle eder. İn-vivo olarak, AM'nin lokal ve sistemik alınımının kemik formasyonunu arttırdığı gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Osteoblastlarda, AM ekspresyonu ve reseptörü gösterilmiştir⁽⁹⁾. Adrenomedullin, primer osteoporozun etiyolojisinde rol oynayabilir⁽¹⁰⁾.

Bu bulgular ışığında, PKOS'li olgularda endojen adrenomedullinin kemik mineral yoğunluğuna etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, PKOS'li kadınlar ve PKOS olmayan sağlıklı kadınlar arasında kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması ve PKOS'li kadınlarda plazma adrenomedullin düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 20 PKOS'li ve 13 PKOS olmayan kadın dahil edildi. PKOS tanısında 1. oligo-amenore (menstrüel siklusun 35 günden uzun olması) ve 2. klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm kullanıldı. Ferriman-Gallwey skoru, 8 ve üzerinde olan hastalara klinik hiperandrojenizm tanısı kondu. Total testosteron düzeyi 0,75 ng/ml, serbest testosteron düzeyi 3,18 pg/ml veya androstenedion düzeyi 3,08 ng/ml'nin üzerinde olan kadınlar için biyokimyasal hiperandrojenemi tanısı kondu. Kontrol grubuna, menstrüel siklusu 21-35 gün olan sağlıklı kadınlar dahil edildi. Çalışmaya katılan kadınların hiçbiri sigara içmiyordu. Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri aşağıda verilmiştir:

1. Endokrinopatiler (diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, Cushing hastalığı).
2. Konjenital adrenal hiperplazi.
3. Hipertansiyon, kalp hastalığı, akut astım, renal hastalıklar, karaciğer hastalığı, kollojen doku hastalığı gibi sistemik hastalıklar.

4. Neoplazm öyküsü.
5. Son 6 ay içinde oral kontraseptif, kortikosteroid, GnRH agonisti veya antagonisti, antirezortif ajan veya osteoporozu yol açtığı bilinen ilaç kullanımı.

Çalışmaya dâhil olan kadınların yaş, boy, kilo, VKİ (kg/m^2) ve menstrüel siklusları kaydedildi. PKOS ve kontrol grubundaki kadınların kan örnekleri, menstrüel siklusun 3. günü, 8-12 saatlik gece açlığını takiben, sabah 08:00-09:00 saatleri arasında alındı. Tüm olguların, androstenedion, serbest testosteron, testosteron, DHEAS, SHBG, FSH, LH, östradiol, açlık insülin, açlık glukoz ve adrenomedullin düzeyi ölçüldü. Tüm olguların, 75 gr oral glukoz alımını takiben 2. saat kan şekerleri ölçüldü. İnsülin rezistansı 75 gr glukoz tolerans testi ve glukoz/insülin oranı (GİO) ile değerlendirildi.

Plazma adrenomedullin ölçümü için kan örnekleri aprotinin içeren (0.6 trypsin inhibitör ünitesi/ml kan) EDTA'lı lavender vacutaner tüplere alındı. Tüpler 1600 devirde, 4°C'de, 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar daha sonra adrenomedullin çalışmak üzere -70°C'de saklandı. Ekstraksiyon işleminden sonra, EIA kiti (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, Kalifornia) ile plazma adrenomedullin düzeyi ölçüldü. AM EIA kitinin (insan), minimum saptayabildiği konsantrasyon 0,15 ng/ml'dir. İnterassay hata %14'den az, intraassay hata %5'den azdır. Peptit spesifitesi insan AM için %100'dür. Rat AM (1-50), insan AM (13-50), ET-1, amilin, CGRP (insan), CGRP-2 ile cross reaksiyonu 0'dir.

Testosteron, FSH, LH, E2 ve DHEAS Elecsys kiti ile (Roche Diagnostics, Almanya) Roche Hitachi E170 cihazında kemilüminesans yöntemi ile çalışılmıştır. Serbest testosteron, androstenedion EIA kiti (DSL, Diagnostics Systems Laboratories Inc., ABD) ve SHBG EIA kiti (Biosource Inc., ABD) ile çalışıldı. Kemik mineral dansitometri ölçümleri lumbar vertebra 2-4(L2-4), femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeninde yapıldı. Kemik mineral dansitometresi "dual energy X-ray absorptiometry" (DEXA, Norland XR-36 Comporation, Wisconsin, ABD) kullanılarak ölçüldü. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm_2 olarak kaydedildi. Ölçümlerin değişim katsayısı yaklaşık %1.5 idi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Gruplar arasında demografik özelliklerin, biyokimyasal parametrelerin, plazma AM

konsantrasyonunun ve KMY'nin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Plazma AM ve KMY arasındaki korelasyonun incelenmesinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra, AM ve KMY ölçümleri arasındaki ilişki parsiyel korelasyon analizi ile incelendi. İncelemelerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

PKOS ve kontrol grubu olgularının demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve KMY ölçümleri Tablo I'de verilmiştir. PKOS ve kontrol grubu olgularının yaş, VKİ, SHBG, androstenedion, DHEAS, açlık insülin ve GİO'ları arasında anlamlı fark yoktu. Ferriman-Gallwey skoru, LH/FSH oranı, serbest testosteron ve testosteron kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'li grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. 2. saat kan glukozu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'li grupta anlamlı düşük saptandı.

Tablo I: Çalışmaya katılan kadınların demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri.

	PKOS (n=20)	KONTROL (n=13)	P
Yaş (yıl)	24.15 \pm 6.175	27.08 \pm 5.83	AD
VKİ (kg/m^2)	27 \pm 7.62	24.11 \pm 4.88	AD
FSH (mIU/ml)	6.07 \pm 1.73	8.23 \pm 2.39	0.015
LH (mIU/ml)	6.73 \pm 2.62	7.11 \pm 4.58	AD
Östradiol (pg/ml)	53.09 \pm 41.88	50.18 \pm 36.99	AD
LH/FSH oranı	1.27 \pm 1.03	0.83 \pm 0.42	0.043
Androstenedion (ng/ml)	2.95 \pm 1.65	2 \pm 0.64	AD
Serbest testosteron (pg/ml)	2.91 \pm 3.12	0.72 \pm 0.7	0.001
Testosteron (ng/ml)	0.66 \pm 0.19	0.39 \pm 0.25	0.005
DHEAS ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	250.21 \pm 142.46	219.10 \pm 106.58	AD
İnsülin ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)	14.31 \pm 13.22	8.73 \pm 7.82	AD
Glukoz (mg/dl)	90.25 \pm 9.55	90.69 \pm 10.20	AD
Glukoz/ insülin oranı	15.23 \pm 26.71	17.07 \pm 13.67	AD
2. saat KŞ (mg/dl)	96.15 \pm 27.55	112 \pm 25.81	0.047
Ferriman-Gallwey skoru	7.45 \pm 3.45	2.08 \pm 2.17	0.0001
SHBG (nmol/L)	52.39 \pm 44.38	66.86 \pm 36.99	AD

AD, anlamlı değil; KŞ, kan şekeri; VKİ, vücut kitle indeksi.

İki grubun plazma AM konsantrasyonu, L2-4, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni KMY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo II).

PKOS'li grupta ve kontrol grubunda, AM ile L2-4, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni KMY arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo III).

Tablo II: Ortalama kemik mineral yoğunluğu (gr/cm³) ölçümleri ve plazma AM konsantrasyonu.

	PKOS (n=20)	KONTROL (n=13)	P
Adrenomedullin (pg/ml)	83.36±30.39	89.32±38.10	AD
L ₂₋₄ KMY (gr/cm ²)	1.0635±0.1453	1.0680±0.1053	AD
Femur boynu KMY (gr/cm ²)	0.9072±0.1541	0.9612±0.1319	AD
Büyük trokanter KMY (gr/cm ²)	0.7082±0.1378	0.7073±0.1075	AD
Ward's üçgeni KMY (gr/cm ²)	0.7738±0.1847	0.7821±0.1151	AD

AD, anlamlı değil; KMY, kemik mineral yoğunluğu.

Tablo III: Adrenomedullin ve KMY arasındaki spearman korelasyon katsayıları (r).

	AM	P
PKOS		
L ₂₋₄ KMY	-0.318	0.172
Femur boynu KMY	0.123	0.650
Büyük trokanter KMY0.127	0.638	
Ward's üçgeni KMY	0.181	0.503
Kontrol		
L ₂₋₄ KMY	0.033	0.915
Femur boynu KMY	-0.281	0.353
Büyük trokanter KMY	-0.105	0.734
Ward's üçgeni KMY	-0.193	0.528

Parsiyel korelasyon analizi ile yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra, PKOS ve kontrol grubunda AM ve KMY ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo IV).

Tablo IV: Yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra, adrenomedullin ve KMY arasındaki parsiyel korelasyon katsayıları (r).

	AM	P
PKOS		
L ₂₋₄ KMY	0.1667	0.586
Femur boynu KMY	0.3829	0.197
Büyük trokanter KMY	0.4782	0.098
Ward's üçgeni KMY	0.4289	0.144
Kontrol		
L ₂₋₄ KMY	0.4772	0.138
Femur boynu KMY	0.0499	0.884
Büyük trokanter KMY	0.1915	0.573
Ward's üçgeni KMY	0.0106	0.975

TARTIŞMA

Çalışmamızda, PKOS'li olgular ile kontrol grubu olgularının plazma AM konsantrasyonu, L₂₋₄, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni KMY ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu. PKOS'li olgularda, plazma AM ve KMY (L₂₋₄, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni) arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, KMY ölçümleri iki grup arasında benzer bulundu. Adami ve ark., amenoreik ve amenoreik

olmayan PKOS'li, hipotalamik amenoreli, idiopatik hirsutizmli ve kontrol grubu olgularının KMY'ni karşılaştırmışlardır. Amenoreik PKOS'li olgularda, amenoreik olmayan PKOS ve idiopatik hirsutizmli olgular ile karşılaştırıldığında daha düşük vertebra ve femur boynu KMY saptamışlardır⁽⁴⁾. Fakat PKOS'li grubun vertebra ve femur boynu KMY'nu kontrol grubu ile benzer bildirmişlerdir⁽⁴⁾. Castelo-Branco ve ark., obez olmayan, hirsutizmli ve oligo-amenoreik, hirsutizmli ve menstrüel siklusu düzenli kadın ile hirsutizmi olmayan oligo-amenoreik ve menstrüel siklusu düzenli olan kadının KMY'nu karşılaştırmışlardır. KMY'nu, menstrüel siklusu düzenli ve hirsutizmli kadınlarda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır⁽³⁾. Good ve ark.'nın çalışmasında, PKOS olan grup ile PKOS olmayan grubun total KMY ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır⁽³⁾.

PKOS'in kemik metabolizması ve kemik kütlelerine etkisi tartışmalıdır⁽³⁾. PKOS'li kadınlarda yükselmiş androjen düzeyleri KMY'nu etkileyebilir⁽¹¹⁾. Androjenler kemikte anabolik etkilere sahiptir⁽³⁾. Cross-sectional epidemiyolojik çalışmalarda, genç kadınlarda ve premenopozal yetişkin kadınlarda endojen androjenlerin KMY'na etkisi araştırılmıştır. Androjen düzeyleri ve KMY arasında pozitif ilişki bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Bazı PKOS'li hastalarda, yükselmiş serum östradiol ve estron düzeylerinin kemik formasyonuna katıldığı düşünülebilir. Bununla beraber, PKOS'li kadınların büyük çoğunluğunun serum östradiol düzeyi normal sınırlar içerisinde⁽¹²⁾. Çalışmamızdaki PKOS'li olgular kontrol grubu ile benzer östrodiol düzeylerine sahip olmakla birlikte, testosteron ve serbest testosteron düzeyi anlamlı olarak kontrol grubundan yüksekti.

VKİ, kemik kütlelerinin güçlü belirleyicisidir ve obez kadınlar, biyomekanik nedenlerle ve androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun artmasından dolayı daha yüksek KMY'na sahiptirler⁽²⁾. Aynı zamanda, PKOS'da yükselmiş insülin düzeyleri kemik kaybını önleyebilir. Hiperinsülineminin, -osteoblastik aktiviteyi direkt stimüle ederek ve SHBG ve IGF-bağlayıcı proteinlerin üretimini suprese ederek- kemik yoğunluğunu pozitif etkilediği gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Daha yüksek KMY genellikle, oligo-amenoreik PKOS/hirsutizm olguları veya kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, düzenli menstrüel siklusları olan PKOS/hirsutizm olgularında gözlenmektedir⁽¹¹⁾. Kemik

kütlesini yaş, ırk, heredite, VKİ, diyet, fiziksel aktivite, ovaryan aktivite ve androjenler etkileyebilir⁽²⁾. Çalışmamızda, PKOS ve kontrol grubu olgularının KMY (L₂₋₄, femur boynu, büyük trokanter ve ward's üçgeni) ile plazma AM düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra da, PKOS ve kontrol grubu olgularının KMY ile plazma AM düzeyi arasında ilişki bulunmadı. AM, yaşam boyunca iskelet büyümesinin düzenlenmesinde parakrin rol oynayabilir⁽¹³⁾. AM, kemikte hücre aktivitesini düzenler ve kemikte anabolik etkilere sahiptir⁽¹⁴⁾. İn-vitro ve in-vivo osteoblast hücre proliferasyonunu artırır; fakat osteoklast formasyon ve fonksiyonuna etkisi yoktur⁽¹⁴⁾. İn-vivo kemik mineralizasyonunu stimüle eder⁽¹⁵⁾. AM'nin lokal enjeksiyonu ile farelerde, osteoblastik aktivite indeksleri (osteoblast sayısı, osteoid alanı, osteoblast çevre uzunluğu, mineralize kemik alanı) 2-4 kat artar⁽⁶⁾. AM, fetal rat osteoblast kültüründe, hücre sayısını doz bağımlı artırır ve bu etkileri aynı zamanda AM (15-52), AM (22-52), AM (27-52) ile de görülür⁽¹⁶⁾. AM'nin periferyolojik konsantrasyonlarda kemik formasyon hücreleri üzerindeki mitojen etkisi görülmektedir⁽⁶⁾. Maksimum proliferatif etkileri, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve transforming büyüme faktör-b gibi diğer osteoblast mitojenleri ile benzerdir. Bu etkiler fizyolojik olarak anlamlı olabilir⁽⁶⁾. Cornish ve ark., insan osteoblast kültüründe de, AM'nin proliferasyonu arttırdığını göstermişlerdir⁽¹⁶⁾. Bir diğer çalışmada, farelerde AM (27-52)'nin sistemik alımı ile, kortikal genişlikte %21 ve trabeküler kemik hacminde %45 artma olduğunu saptamışlardır. AM'nin kortikal ve trabeküler kemikte etkisi olduğu kanıtlanmıştır^(6,16). Serum kalsiyum konsantrasyonu, AM tedavisi alan grupta tedavi sonunda daha yüksek olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Aynı çalışmada, kemik rezorbsiyonunda değişiklik olmamıştır⁽⁶⁾. Kemiğin yapılanması, lokal faktörler ve sistemik hormonların düzenlenmesi ile sağlanır⁽¹⁷⁾. Kemirgen embriyogenezisi boyunca, AM ve reseptörü gösterilmiştir; bu peptid kemik büyümesinde lokal düzenleyici olabilir⁽⁹⁾. Lin ve ark.'nın primer osteoporozu olan 34-70 yaş grubunda yaptıkları bir çalışmada, olguları, normal KMY olan olgular, osteopeni ve osteoporozu olan hastalar olarak üç gruba ayırarak incelemişlerdir. Lumbar vertebrada osteopenik olan grubun plazma AM düzeyi, lumbar vertebrada osteopenik olmayan

(kontrol grubu) grubun plazma AM düzeyinden anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, kalça ve ward's üçgeninde osteoporozu olan grubun plazma AM düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. AM düzeyinin, osteoporozlu olgularda artmış olduğu gösterilmiştir. AM, primer osteoporozun etiyolojisinde rol oynayabilir (10). Çalışmamıza katılan hastalar 17-36 yaşları arasındaydı ve PKOS'li olguların, tüm bölgelerdeki KMY kontrol grubu ile benzerdi. Ayrıca anlamlı sonuç bulamamamıza, olgu sayımızın az olması neden olabilir. Sonuçta PKOS'li olgular ile kontrol grubu olgularının KMY benzer olarak bulunmuştur ve endojen AM ile KMY arasında ilişki saptanmamıştır. Plazmada bulunan AM'nin kemik mineral yoğunluğuna etkisini ortaya koyacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Taylor AE, Mccourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-2256.
2. Noyan V, Yucel A, Sagsoz N. The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2004;115:200-205.
3. Zborowski JV, Talbott EO, Cauley JA. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the impact on bone. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:135-151.
4. Adami S, Zamberlan N, Castello R, Tosi F, Gatti D, Moghetti P. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol* 1998;48:169-173.
5. Marinoni E, Di Iorio R, Letizia C ve ark. Changes in plasma adrenomedullin levels during the menstrual cycle. *Regul Pept* 2000;87:15-18.
6. Cornish J, Naot D, Reid IR. Adrenomedullin- a regulator of bone formation. *Regul Pept* 2003;112:79-86.
7. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides* 2001;22:1693-1711.
8. Pierre-Ludovic Giacalone, Vuaroqueaux V, Daures JP ve ark. Expression of adrenomedullin in human ovaries, ovarian cysts and cancers. Correlation with estrogens reseptor status. *E J Obstet Gynecol Rep Biol* 2003;110:224-229.
9. Cornish J, Reid IR. Effects of amylin and adrenomedullin on

- the skeleton. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001;2:15-24.
10. Lin J, Lu C, Gao L. Study on the level of plasma calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin in subjects with primary osteoporosis. *Yi Xue Za Zhi.* 2001;81:841-843.
 11. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO, Guzick DS, Winters SJ. Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: The complex and the controversial issue of androgenic influence in female bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3496-3506.
 12. Dagogo-Jack S, AL-Ali N, Qurtom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2821-2825.
 13. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Reviews* 2000;21:138-167.
 14. Cornish J, Grey A, Callon KE, Naot D, Hill BL, Lin CQX, Balchin LM, Reid IR. Shared pathways of osteoblast mitogenesis induced by amylin, adrenomedullin, and IGF-1. *Biochemical Bioph Researc Commun* 2004;318:240-246.
 15. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin- What do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol* 2004;56:5-27.
 16. Cornish J, Callon CE, Bava U, Coy DH, Mulvey TB, Murray MAF, Cooper GJS, Reid IR. Systemic administration of AM (27-52) increases bone volume strength in male mice. *J Endocrinol* 2001;170:251-257.
 17. Naot D, Callon KE, Grey A, Cooper GJS, Reid IR, Cornish J. A potential role for adrenomedullin as a local regulator of bone growth. *Endocrinology* 2001;142: 1849-1857.