



Pankreas-Kemik-Testis Eksenini

Pancreas-Bone-Testis Axis

Gülfidan Coşkun¹, Hülya Özgür¹, Sait Polat¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Bone which has movement and support functions, is the largest organ of the body. Bone is regulated by hormonal signal but it also acts as an endocrine organ. Many peptide hormones such as osteocalcin are secreted from bone. Osteocalcin which is an osteoblast derived hormone, has two forms: "carboxylated (inactive) osteocalcin and decarboxylated (active) osteocalcin". While inactive osteocalcin is found in bone matrix, active osteocalcin is given to blood circulation and acts as a multifunctional hormone. In the past ten years, numerous epidemiological, genetic and biochemical studies have revealed hormonal links between bone and pancreas, adipose tissue, gonads via active osteocalcin. In this review, a newly defined pathway called pancreas-bone-testis axis which stimulates testosterone synthesis independent of hypothalamic hypophyseal testicular axis, is discussed.

Key words: Pancreas, bone, testis, insulin, osteocalcin, testosterone

ÖZET

Kemik; hareket ve destek fonksiyonuna sahip vücudun en büyük organıdır. Hormonal uyarılarla regüle olan kemik dokunun, kendisi de endokrin bir organ olarak davranır. Osteokalsin başta olmak üzere pek çok peptid yapıda hormon salgılar. Osteoblastlarda sentezlenen osteokalsin'in: "karboksile (inaktif) osteokalsin ve dekarboksile (aktif) osteokalsin" olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. İnaktif osteokalsin, kemik matriksinde bulunurken aktif osteokalsin kan dolaşımına verilir ve multifonksiyonel hormon olarak davranır. Aktif osteokalsin; enerji metabolizması ve erkek fertilesini regüle eder. Geçtiğimiz on yılda sayısız epidemiyolojik, genetik ve biyokimyasal çalışmada, kemik dokunun aktif osteokalsin aracılığıyla pankreas, adipoz doku ve gonadlar ile arasındaki hormonal bağlantıları gösterilmiştir. Bu makalede hipotalamohipofizyal testis ekseninden bağımsız olarak testosteron sentezini uyaran yeni tanımlanmış pankreas-kemik-testis ekseninin mekanizması tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Pankreas, kemik, testis, insülin, osteokalsin, testosteron



Giriş

Organizmada fizyolojik olaylar hiçbir zaman tek bir organ tarafından regüle edilmemektedir. Farklı organlar aynı fonksiyonu yerine getirmek veya inhibe etmek üzere, direkt ya da indirekt olarak birlikte çalışırlar¹. Sayısız regülatör molekülün de görev aldığı bu homeostatik denge içerisinde kemik doku da anahtar rol oynamaktadır. Yüzyıllarca sadece yapısal bir organ olarak düşünülen iskelet sisteminin, yapılan araştırmalar sonucu destek ve hareket fonksiyonu dışında pek çok organın regülasyonunda görev aldığı ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmalarda kemik dokunun; enerji ve mineral metabolizmasını, hemapoietik kök hücre homeostasisini regüle ettiği rapor edilmiştir. Yaklaşık 10 yıl önce ise araştırmacılar, fizyolojik ve klinik gözlemlere dayanarak; kemik doku, insülin metabolizması ve üremenin koordineli bir şekilde regüle olduğu hipotezi kapsamında araştırmalara başlamıştır²⁻⁷.

Bu derleme de ise son yıllarda gündemde olan kemik dokunun, insülin metabolizması ve erkek fertilesitesiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu ilişki terminolojik olarak pankreas-kemik-testis eksenini olarak isimlendirilmiş ve ilk kez Oury ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada kullanılmıştır⁸.

Kemik Doku

Kemik doku doğumdan ölüme kadar fizyolojik bir değişim içinde olan dinamik bir dokudur. İntrauterin hayatta endokondral kemikleşme sonucu oluşan iskelet sistemi; fetusun büyüme ve gelişmesi, gestasyonel yaşı, hatta ilerideki olası yapısal anomaliler hakkında bilgi verebilmektedir. Yaşam boyunca da kemik doku stabil değildir. Özellikle yaşlanmaya bağlı olarak kütle kaybına uğrar. Ölümden sonra ise kemik doku, Antropologların çalışma alanına girer ve ölen bireyin yaşı, cinsiyeti, ırkı, yaşama koşulları ve ölüm nedenleri hakkında bilgi verir. Kemik dokuda birbirine antagonistik çalışan 2 tip hücre popülasyonu vardır. Bunlar osteoblastlar ve osteoklastlardır. Osteoblastlar; kemik matriksini sentezler, osteoklastlar; kemik matriksinin yıkımından sorumludur. Bu yapım ve yıkım olayları kemik matriksinin kompozisyonunu belirler. Sağlıklı bir kemik matriksinde %65-70 oranında organik komponent bulunurken, %30-35'lik oranda organik komponent bulunur. İnorganik komponent içeriğinde başlıca kalsiyum ve fosfat iyonları bulunur. Hatta kemik doku, organizmanın kalsiyum ve fosfat deposudur. Organik komponent ise kollajenöz ve nonkollajenöz proteinleri içerir. Kollajenöz proteinler tip I kollajen başta olmak üzere tip III, tip V ve tip IX kollajenlerdir.

Nonkollajenöz proteinler ise proteoglikanlar ve glikoproteinlerdir. Osteopontin, osteonektin, sialoproteinler ve osteokalsin nonkollajenöz protein grubundadır⁹.

Kemik yapım ve yıkım süreci çeşitli hormon, büyüme faktörü, sitokin, mineral ve vitaminlerin kontrolü altındadır. Steroid hormonlar, kalsitonin, D vitamini, kemik morfogenetik faktör (BMP) ve WNT sinyalizasyonu osteoblast proliferasyon ve farklanmasını uyardıkları için kemik yapımını uyarır. Ancak leptin hormonu, düşük kan kalsiyum seviyesi, düşük paratiroid hormon (PTH) seviyesi, sklerostin (WNT antagonisti), hareketsizlik ve yaşlanma ise kemik yıkımını stimüle eder. Bu şekilde çeşitli faktörlerin etkisi altında regüle olan kemik dokunun kendisi de endokrin bir organ olarak görev yapar ve protein yapıda iki hormon olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve osteokalsin'i sentezler. Kan kalsiyum seviyesi düştüğünde kemik dokuda FGF23 üretimini uyararak PTH, böbrekte de kalsiyum geri emilimini ve aktif vitamin D sentezini sağlar. Böbrekte sentezlenen bu aktif vitamin D ise barsaklarda kalsiyum geri emilimi ile kan kalsiyum seviyesinin yükselmesine yardımcı olur. Ayrıca kemik dokuda da FGF23 sentezini stimüle eder. Ancak kemikten salınan FGF23 ise tam tersi olarak hem paratiroid bezinde PTH üretimini ve hem de böbrekte vitamin D sentezini engeller. Diğer taraftan FGF23; böbrekte fosfat atılımını uyararak, kemik dokunun fosfat homeostasisinde de rol oynamasını sağlar. Böbrekte üretilen aktif vitamin D, kemik dokuda FGF23 sentezi dışında, bir diğer protein yapıda hormon olan osteokalsin sentezini de uyarır ve osteokalsin, pankreas-kemik-testis eksenini için anahtar rol oynar^{10,11}.

Osteokalsin

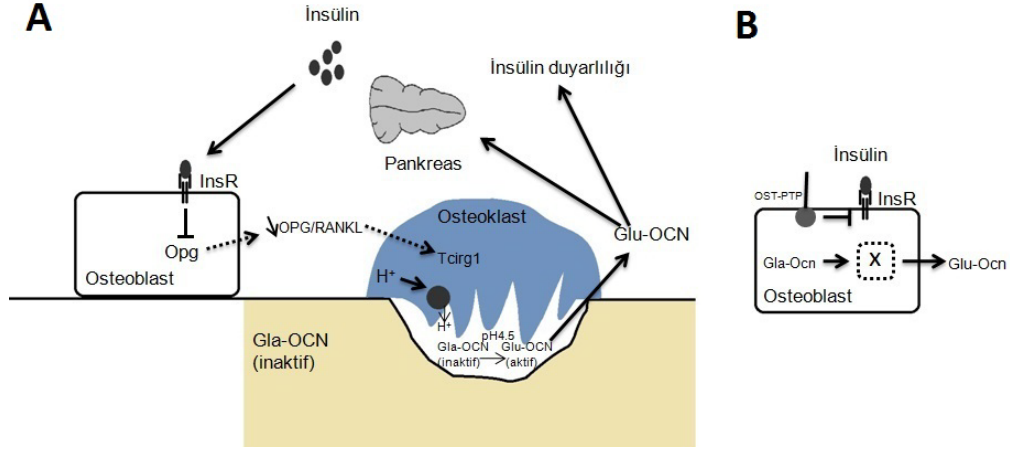
Vitamin D'nin, osteoblastlarda bulunan özgül reseptörü VDR'ye bağlanmasıyla osteokalsin sentezi başlar. Transkripsiyonun ardından translasyon sonucu preproosteokalsin oluşur. Preproosteokalsin'in proteolizise uğramasıyla oluşan proosteokalsin, karboksilasyon veya dekarboksilasyon sürecine girer. Vitamin K varlığında karboksile olan osteokalsin "inaktif osteokalsin (Gla-OCN)"dir ve kemik matriksinde kalsiyum ve hidroksiapatit kristallerine bağlanır. Karboksilasyon sürecine girmeyen dekarboksile osteokalsin ise "aktif osteokalsin (Glu-OCN)"dir ve kan dolaşımına salınıp multifonksiyonel hormon görevi görür. Hormonal yapıdaki bu aktif osteokalsin; pankreasta insülin salınımını, testiste testosteron sentezini uyarırken, kas, karaciğer ve yağ dokuda insülin duyarlılığı oluşturur. Yapılan çalışmalarda kalp ve damar hastalıklarında pıhtılaşma önleyici ilaç olarak kullanılan Varfarin'in vitamin K

antagonisti olarak karboksilasyonu engellediği ve aktif osteokalsin seviyesini artırdığı rapor edilmiştir¹⁰⁻¹².

Osteokalsin üretimi; insülin ve leptin hormonlarının kontrolü altında gerçekleşir. Pankreas beta hücrelerinden salınan insülin, kemik dokuda hem aktif hem de inaktif osteokalsin sentezini stimüle eder. Kemik dokudan salınan aktif osteokalsin ise pankreasta insülin salınımını uyarır. İnsülin ve osteokalsin arasındaki bu ilişkide geri besleme mekanizması bulunmamaktadır. Bu yüzden adipositlerden salınan leptin hormonu hipotalamus aracılığıyla osteokalsin ve insülin üretimini regüle eder¹⁰⁻¹².

Pankreas-Kemik Doku İlişkisi

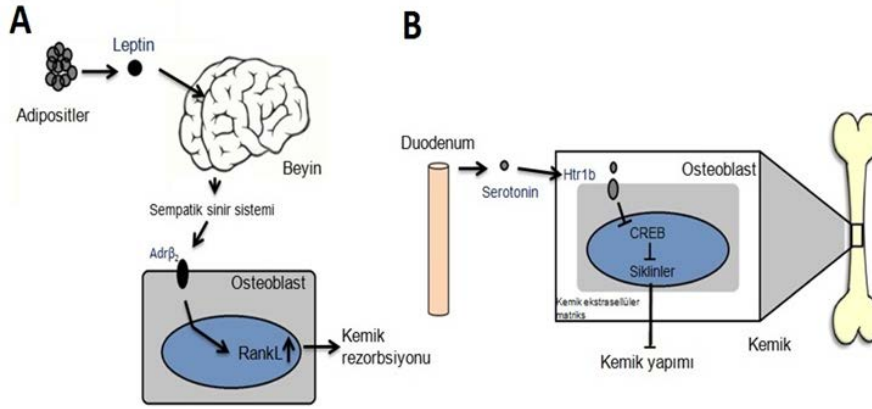
Pankreas beta hücrelerinden salınan insülin osteoblastlarda bulunan spesifik reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma "Forkhead box protein O1 (FOXO1)" adlı transkripsiyon faktörü baskılayarak osteoblastlarda osteoprogenin (OPG) üretimini indirger. OPG; Rank için tuzak reseptördür, üretimi azaldığında Rank/RankL kompleksi oluşur ve kemik rezorpsiyonu uyarılır. OPG'in indirgenmesiyle oluşan Rank/RankL kompleksi, osteoklastlarda H⁺ pompasını aktive eden T hücre immun regülatör 1 (Tc1g1)'in uyarılmasına neden olur. Rezorpsiyon alanına H⁺ pompalanması sonucu asidifikasyon gerçekleşir. PH:4,5'e ulaştığında normalde kemik matriksinde bulunan inaktif osteokalsin formu, dekarboksilasyon sürecine girerek aktif osteokalsin olarak dolaşıma salınır ve pankreastan yine insülin salınımını uyarır (Şekil 1A). Ancak insülin sinyalizasyonu; kemik rezorpsiyonunu sonucu oluşan asidik PH'da aktif osteokalsin salınımını uyardığı gibi, organizmanın fizyolojik durumuna göre inaktif osteokalsin sentezini de stimüle eder. İnsülin'in insülin reseptörüne bağlanmasıyla "Twist family bHLH transcription factor 2 (Twist2)" baskılanır. Twist2'nin baskılanması; Twist2'nin, osteoblast proliferasyon ve farklılaşması için gerekli olan "Runt-related transcription factor 2 (Runx2)" üzerindeki baskısını ortadan kaldırır. Runx2 aktivitesiyle osteoblast proliferasyon ve farklılaşması gerçekleşir, inaktif osteokalsin sentezi indüklenir. Diğer taraftan insülin sinyalizasyonu bir pseudogen olan ESP'nin de negatif kontrolü altındadır. ESP tarafından farelerde kodlanan osteotestiküler protein tirozin fosfataz (OST-PTP) ve insanlarda kodlanan protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) negatif regülatör olarak devreye girerek, insülin reseptörünü defosforilize eder. Defosforilizasyon sonucu inhibe olan insülin reseptöründe insülin sinyalizasyonu gerçekleşemeyeceği için aktif ve inaktif osteokalsin sentezi de engellenmiş olur¹³⁻¹⁹(Şekil 1B).



Şekil 1. Pankreas-Kemik Doku ilişkisi¹⁷

Kemik Doku-Adipoz Doku İlişkisi

Pankreas-kemik doku ilişkisi; insülin ve osteokalsin arasında geri besleme mekanizması bulunmadığı için adipositlerden salınan leptin hormonunun kontrolü altındadır. Tokluk hormonu olarak bilinen leptin; adipositlerden sirkadyan ritme göre salınır. Sabah saatlerinde düşük seviyelerde salınırken, öğlene doğru artar, gece ise pik yapar. Adipositlerde üretilen bu leptin, beyinde Raphe çekirdeğinde bulunan serotonerjik nöronlardaki spesifik reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma serotonin sentezletici enzim olan triptofan hidroksilaz 2 (Tph2)'yi baskılar. Serotonin üretimindeki azalmanın, ventromedial hipotalamik (VMH) ve arkuat (Arc) çekirdeklerdeki serotonin spesifik reseptörler (Htr1a, Htr2b, Htr2c) tarafından algılanmasının ardından sempatik sinir sistemi aktive olur. Sempatik sinir sistemi aracılığıyla salınan adrenalin, noradrenalin osteoblastlardaki spesifik reseptörü Adrenerjik reseptör beta 2 (AdrB2)'ye bağlanır. Bu bağlanma ile protein kinaz A (PKA) aktive olur ve "c-AMP bağımlı transkripsiyon faktör 4 (ATF4)" fosforillenir. Fosforilize olan ATF4, RanK/RankL kompleksinin oluşumunu indükleyerek osteoklastları aktive eder. Dolayısıyla leptin sinyalizasyonu, kemik rezorpsiyonu sonucu oluşan asidik PH'da kemik matrisinde bulunan inaktif osteokalsin'in dekarboksile olup aktif osteokalsin'e dönüşümünü uyarır²⁰⁻²³.



Şekil 2. Beyin ve Barsak Kökenli Serotonin Salınımının Kemik Doku Üzerindeki Etkileri³

Mutluluk hormonu olarak bilinen serotonin'in, %20'si beyindeki serotonerjik nöronlarda üretilir. Geri kalan %80 gastrointestinal motiliteye bağlı olarak barsakta enteroendokrin (enterokromaffin) hücreler tarafından da sentezlenip salınır. Barsak kökenli olan bu serotonin, osteoblastlardaki spesifik reseptörüne (Htr1b) bağlanır. Bu bağlanma ile "cAMP response element binding protein (CREB)" aktivasyonu engellenir, osteoblast proliferasyon ve farklanması için gereken siklinler (Cyclin D1, Cyclin D2) baskılanıp kemik rezorpsiyonu uyarılır. Kısacası beyin kökenli serotonin seviyesindeki azalma kemik rezorpsiyonunu uyarırken (Şekil 2A), barsak kökenli serotoninin artışı rezorpsiyonu uyarmıştır (Şekil 2B). Ancak tıpkı insülin sinyalizasyonunda olduğu gibi leptin hormonu da sadece serotonin aracılığıyla kemik rezorpsiyonunda görev almaz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda leptin hormonu'nun "cocine amphetamine regulated transcript (CART)" aracılığıyla RankL üretimini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu engellediği ve böylelikle osteoblast proliferasyon ve farklanmasını stimüle edip inaktif osteokalsin sentezinde de rol oynadığı belirlenmiştir^{24,25}.

Pankreas-Kemik doku, Kemik doku-Adipoz doku arasındaki ilişkiler dışında pankreas ve adipoz doku arasında da direkt ve indirekt bir ilişki vardır. Adipoz doku, kemik doku aracılığıyla insülin salınımını regüle edebildiği gibi direkt olarak veya otonomik sinir sistemi aracılığıyla indirekt olarak adipoinsülinar aks aracılığıyla pankreasta insülin salınımını baskılayabilir²⁶.

Kemik Doku-Testis İlişkisi

Testosteron; çeşitli organ ve dokuların fonksiyonlarında rol oynayan önemli bir steroid hormondur. Yaşlanma, fizyolojik sorunlar veya çevresel toksinler nedeniyle erkeklerde testosteron eksikliği gözlenebilmektedir. Erkeklerde dolaşımdaki testosteron'un büyük kısmı (%95), hipotalamohipofizyal testis eksenini aracılığıyla testiste Leydig hücreleri tarafından sentezlenip salınırken, geri kalan kısmı adrenal bezde üretilmektedir. En önemli androjenlerden biri olan testosteron, Leydig hücrelerinin sitoplazmalarında bulunan lipid damlacıklarındaki kolesterolden sentezlenir ve bu olaya steroidogenez denir^{27,28}.

Hipotalamohipofizyal testis eksenini hipotalamus, hipofiz bezi ve testis olmak üzere 3 önemli komponentten oluşur. Hipotalamustan salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofiz bezinin anterior lobundan luteinizan hormon (LH) salınımını uyandırır. Adenohipofizden salınan LH ise testiste Leydig hücrelerindeki özümlenir reseptörüne bağlanarak steroidogenezini indükler. Leydig hücrelerinde steroidogenez; LH'nin, Leydig hücrelerindeki reseptörüne (LHR) bağlanarak, adenosin trifosfat (ATP)'tan cAMP sentezini uyarması ile başlar. Bütün steroid hormonlar için kolesterol substrat özelliği gösterir ve cAMP sentezi ile aktifleşen PKA aracılığıyla mitokondrinin dış zarına taşınır. Kolesterol'ün mitokondri'nin dış zarından iç zarına taşınmasında 2 taşıyıcı protein görev alır: steroidogenik akut regülatör protein (StAR) ve periferik-tip benzodiazepine reseptör (PBR). StAR, gonad ve adrenal bezlerde akut steroid üretiminin düzenlenmesinden sorumludur. StAR; steroid yapıdaki hormonların sentezindeki ilk basamak olan kolesterol'ün mitokondri'nin dış zarından iç zarına taşınması sırasında gereklidir. StAR'ın N ucu mitokondrinin dış zarına bağlanır. StAR geninin düzenlenmesi nuklear reseptör steroidogenik faktöre (SF-1) bağlıdır. StAR genindeki bir mutasyon steroid üretmemeye ile sonuçlanır. PBR ise kolesterol'ün mitokondri'nin dış zarından iç zarına taşınmasını sağlayan mitokondrial bir proteindir. PBR'nin moleküler işleyişinde kolesterol için bir kanal görevi gördüğü ileri sürülür. PBR geni'nin hasar görmesi kolesterolün taşınmamasına sebep olur. Steroidogenezis; mitokondriyonlarda kolesterolün enzimatik aktivite ile pregnenolana çevrilmesi ile başlar. Bu reaksiyon, kolesterolün yan zincirinin kırılması şeklinde mitokondriyon iç zarının matriksinde bulunan P-450_{sc} enzim sistemi ile katalizlenir. Pregnenolan daha sonra granülsüz endoplazmik retikulum (SER) zarına taşınır. SER, pregnenolan'ın testosterona çevrilmesinde gerekli olan hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) enzimleri içerir. HSD, Leydig hücrelerinde steroidogenez için gerekli olan enzimlerdendir ve özellikle 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3βHSD), testosteron üretimi için

anahtar enzimdir. 17 α hidroksilaz, 17 β -HSD, 11 β -HSD ve 5 α redüktaz da steroid sentezi için gereklidir^{27,28}.

Testosteron ve östrojen hayat boyunca iskelet gelişimi ve kemik sağlığı için gereklidir. Dişilerde postmenapozal dönemde gerçekleşen östrojen eksikliğine bağlı olarak, osteoporoz riskinde artış görülmektedir. Menapoz sonrasında kemik rezorpsiyonu %90 iken kemik yapımı %45'dir. Bu yüzden özellikle menopozdan sonraki ilk yılda aşırı kemik yıkımı gerçekleşir. Bunu eksojen östrojen alımındaki artış takip eder. Ancak bu tedavi yöntemi de endometrial kanser riskini artırmaktadır. Benzer şekilde erkeklerde de testosteron seviyesi, 40 yaşından sonra her yıl yaklaşık %1,6 oranında azalmaktadır. Ayrıca varikosel, Klinefelter sendromu, inmemiş testis olguları gibi testiküler veya hipofiziyal sorunların yanı sıra, kronik hastalıklar ve alkol-sigara kullanımı gibi çevresel etkenler nedeniyle de testosteron seviyesinde, önemli oranda düşme gözlenebilmektedir. Testosteron eksikliği yaşayan erkeklerde, hipogonadizme bağlı infertilite dışında, obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve osteoporoz gibi metabolik sendromunda da geliştiği belirlenmiştir. Ekzojen androjen tedavisinin de aşamalı olarak serum testosteron seviyelerini düşürdüğü, böbrek fonksiyon bozukluklarına ve kardiyovasküler sorunlara neden olduğu ortaya çıkarılmıştır²⁸⁻³¹.

Steroid hormonlar; osteoblastlarda OPG, TGF β , IGF-II ve FGF ekspresyonlarını artırarak, RankL, IL-1 ve IL-6 ekspresyonlarını azaltarak osteoklast aktivitesini baskılayıp osteoklast apoptozunu indükler, osteoblast proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır. Kısacası steroid hormonlar kemik yıkımını engeller, kemik yapımını stimüle eder. Steroid hormonların kemik doku üzerindeki bu regüle edici etkisine karşılık, kemik doku da gonadları osteokalsin aracılığıyla regüle eder. Osteokalsin'in testisteki etkisini, az karboksillenmiş aktif formu ile gerçekleştirdiği belirlenmiştir. Aktif osteokalsin; Leydig hücrelerinde yer alan, ancak overlerde bulunmayan spesifik reseptörü "G-protein coupled receptor (GPRC6A)"ya bağlanarak, LH aracılığıyla gerçekleşen testosteron sentezindeki gibi cAMP üretimini artırır. cAMP ise, testosteron biyosentezinde osteokalsin regülasyonunu sağlayan transkripsiyonel faktör olan CREB'i aktive eder. CREB aktivasyonu ile steroidojenik enzim proteinlerinin (StAR, CYP11A1, CYP17A1, 3 β HSD) ekspresyonu uyarılır ve testosteron sentezi gerçekleşir. Osteokalsin'in testiste, testosteron üretimini artırarak erkek fertilitasını düzenlediği ve germ hücre apoptozunu engellediği de rapor edilmiştir^{31,32}.

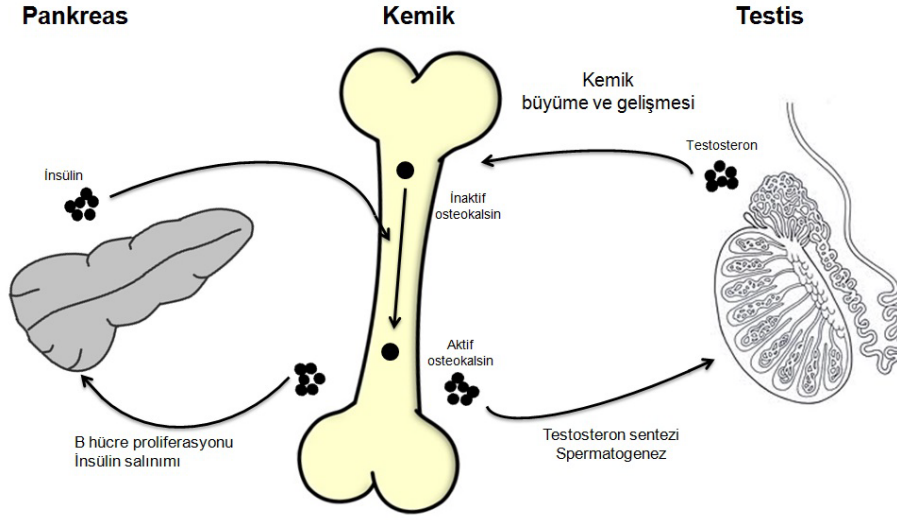
GPRC6A; beyin, iskelet kası, kalp, akciğer, dalak, böbrek, yağ dokusu ve pankreatik B hücrelerinde eksprese olmaktadır. Yapılan çalışmalarda GPRC6A yoksunu farelerde testis ve seminal vezikül ağırlığının azaldığı, çiftleşme için önemli olan genitoanal mesafe'nin kısaldığı, bildirilmiştir. Bu durum sebebi bilinmeyen infertilite vakalarında GPRC6A ve osteokalsin mutasyonları'nın araştırılması gerekliliğini doğurmuştur^{32,33}.

Osteokalsin'in Leydig hücrelerinde GPRC6A aracılığıyla gerçekleştirdiği testosteron sentezi'nin, hipotalamohipofizyal testis aksına bağlı bir başka yolak aracılığıyla gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği de araştırılmıştır. Oury ve arkadaşlarının LH yoksunu ve osteokalsin yoksunu farelerin kullanıldığı iki ayrı çalışmada; LH yoksunu farelerde osteokalsin seviyesinin, osteokalsin yoksunu farelerde de LH seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada da, osteokalsin'in, etkisini LH'dan bağımsız olarak gerçekleştirdiği ve LH ile osteokalsin'in birbirini regüle etmediği rapor edilmiştir^{5,8}.

Pankreas-Kemik-Testis Eksen

Osteoblastlarda insülin sinyalizasyonu aracılığıyla gerçekleşen osteoklast aktivitesi ile dolaşıma salınan aktif osteokalsin, hem pankreasta beta hücre proliferasyonu ve insülin salınımını uyarır hem de testiste testosteron sentezini stimüle eder Osteokalsin aracılığıyla gerçekleşen bu testosteron sentezi, hipotalamohipofizyal testis ekseninden bağımsız ancak paralel olarak gerçekleşir. Bu süreç adipoz dokudan salınan leptin aracılığıyla hipotalamus kontrolünde regüle olur. Sentezlenen testosteron ise bir taraftan testiste germ hücre apoptozunu önleyip spermatogenezin de devamlılığını sağlarken diğer taraftan kemik dokuda osteoblast proliferasyonu ve farklanmasını uyarır, kemik yapımında rol oynar^{34,35} (Şekil 3).

Osteoblastlarda insülin reseptörünün yokluğunda testis, epididim, seminal vezikül ağırlığının azaldığı, sperm sayısı, serum testosteron seviyesi ve dolayısıyla steroidojenik enzim ekspresyonlarının indirildiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise osteokalsin ve ESP yoksunu testis incelenmiş ve osteokalsin yokluğunda testiste sperm sayısı ve steroidojenik enzim ekspresyonlarının azaldığı belirlenmiştir. ESP yokluğunda ise insülin sinyalizasyonu inhibe olmadığı için sperm sayısı ve steroidojenik enzim ekspresyonları artmıştır. Eksojen osteokalsin stimülasyonu da steroidojenik enzim ekspresyonlarını artırmıştır^{34,35}.



Şekil 3. Pankreas-Kemik-Testis Ekseni³⁴

Sonuç

Erkeklerde pankreas-kemik-testis eksenini testosteron sentezini; osteokalsin aracılığıyla insülin ve leptin hormonlarının kontrolünde, hipotalamohipofizyal testis aksından bağımsız olarak gerçekleştirmektedir. Testis, pankreas, kemik ve adipoz doku arasındaki bu metabolik ilişkiler zincirini kapsayan pankreas-kemik-testis ekseninin araştırılması ile klinikte infertilite, diyabet, osteoporoz ve obezite gibi metabolik bozuklukların asıl nedenlerinin belirlenmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkündür. Bu kapsamda da osteokalsin'in önemli bir teröpötik ajan olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.* 1929;9:399-431.
2. Guntur AR, Rosen CJ. Bone as an endocrine organ. *Endocr Pract.* 2012;18:758-62.
3. Karsenty G, Oury F. Biology without walls: The novel endocrinology of bone. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:87-105.
4. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature.* 2012;18:314-20.

5. Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell*. 2011;144:796-809.
6. Karsenty G. The mutual dependence between bone and gonads. *J Endocrinol*. 2012;213:107-14.
7. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:137-46.
8. Oury F, Ferron M, Huizhen W, Confavreux C, Xu L, Lacombe J et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest*. 2013;123:2421-33.
9. Kini U, Nandeesh BN. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. In *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging* (Ed I Fogelman). Berlin, Springer Verlag, 2012.
10. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008;118:3820-8.
11. Patti A, Gennari L, Merlotti D, Dotta F, Nuti R. Endocrine actions of osteocalcin. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:846480.
12. Kim Y, Paik Y, Rhie YJ, Suh SH. Integrative physiology: Defined novel metabolic roles of osteocalcin. *Korean Med Sci*. 2010;25:985-91.
13. Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:959-67.
14. Rached MT, Kode A, Silva BC, Jung DY, Gray S, Ong H et al. FOXO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice. *J Clin Invest*. 2010;120:357-68.
15. Novack DV. The FOX(O1)blasts off. *Cell Metab*. 2010;11:175-6.
16. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blaner WS et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest*. 2014;124:1-13.
17. Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2011;26:677-80.
18. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142:309-19.
19. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia*. 2011;54:1291-7.

20. Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Gianesello L, Calcagno A, Pilon C et al. Evidence for osteocalcin production by adipose tissue and its role in human metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3502-6.
21. Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T, Myers MG Jr et al. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol.* 2008;183:1235-42.
22. Turner RT, Kalra SP, Wong CP, Philbrick KA, Lindenmaier LB, Boghossian S et al. Peripheral leptin regulates bone formation. *J Bone Miner Res.* 2013;28:22-34.
23. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab.* 2006;4:341-8.
24. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell.* 2009;138:976-89.
25. Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *J Cell Biol.* 2010;191:7-13.
26. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic b-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:E1-E14.
27. Haider SG. Cell biology of leydig cells in the testis. *Int Rev Cytol.* 2004;233:181-241.
28. Kohn FM. Testosterone and body functions. *Aging Male.* 2006;9:183-8
29. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev.* 2005;25:389-425.
30. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005;26:833-76.
31. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23:279-302.
32. Pi M, Quarles LD. Multiligand specificity and wide tissue expression of GPRC6A reveals new endocrine networks. *Endocrinology.* 2012;153:2062-9.
33. Pi M, Chen L, Huang MZ, Zhu W, Ringhofer B, Luo J et al. GPRC6A null mice exhibit osteopenia, feminization and metabolic syndrome. *PLoS One.* 2008;3:e3858.
34. Karsenty G, Oury F. Regulation of male fertility by the bone-derived hormone osteocalcin. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382:521-6.
35. Kanazawa I, Tanaka K, Ogawa N, Yamauchi M, Yamaguchi T, Sugimoto T. Undercarboxylated osteocalcin is positively associated with free testosterone in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2013;24:1115-9.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Gülfidan Coşkun

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Adana, Turkey

E-mail: gcoskun@cu.edu.tr