T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANALOG İNSÜLİNLER İLE TEDAVİ EDİLEN DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. LEVENT KORKMAZ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. HABİB BİLEN

Erzurum-2012

İÇİNDEKİLER

ONAY.....VI
TABLOLAR ve ŞEKİLLER VII
SİMGELER VE KISALTMALAR VII
ÖZET……X
ABSTRACT XI

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 Osteoporoz Tanımı…….....2
2.2 Postmenopozal Osteoporozun Epidemiyolojisi…….....…2
2.3 Osteoporozun Patogenezi…….....5
2.3.1 Primer Osteoporoz…….....5
2.3.1.1 Pik Kemik Kütlesi……...…6
2.3.1.2 Osteopeni…….....…...6
2.3.2 Sekonder Osteoporoz……..…….....7
2.4 Düşme……...…7
2.5 Osteoporozun Tanısı ve Osteoporoza Yaklaşım…….....7
2.5.1 Klinik Değerlendirme……..….8
2.5.2 Osteoporozun Tanısı…….....…9
2.5.2.1 Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü Ve Sınıflandırılması……..9
2.5.2.2 Diğer Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri…….….10
2.5.2.3 Diğer Kemik Mineral Değerlendirme Teknikleri…….……11
2.6 Tüm Hastalar İçin Uluslar arası Öneriler…….....12
2.6.1 Yeterli Kalsiyum Ve D Vitamini Alımı……..12
2.6.2 Düzenli Ağırlık Taşıma Egzersizleri…….....13
2.6.3 Düşmeyi Önleme…….....13
2.6.4 Tütün Kullanımından ve Aşırı Alkol Alımından Uzak Durma…….....13
2.7 İlaç Tedavisi……..…..13
2.7.1 Bifosfonatlar…….....14

2.7.2 Stronsiyum Ranelat…….....16
2.7.3 Paratiroid hormon (teriparatit)……..…..17
2.7.4 Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)……....17
2.7.5 Kalsitonin…….…..…….....18
2.8 Diyabetes Mellitus……..…18
2.8.1 Tanımı…….…...….18
2.8.2 Epidemiyoloji……..……...….18
2.8.3 Diyabetin Tanısı……..19
2.8.4 Sınıflaması…….…….....21
2.8.4.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus……...…23
2.8.4.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus……..…….....23
2.8.4.2.1 Fizyopatoloji/ Etiyoloji…….…….....23
2.8.4.2.1.A İnsülin Direnci……23
2.8.4.2.1.B İnsülin Sekresyonunda Azalma……..23
2.8.4.2.2 Özellikleri……...24
2.8.4.2.3 Tedavisi..……....24
2.9 Diyabetes Mellitus ve Osteoporoz……..…….....25
2.9.1 Glisemik Kontrol ve Osteoporoz…….....27
2.9.2 Tip 1 DM ve Osteoporoz…….…...…28
2.9.3 Tip 2 DM ve Osteoporoz…….…...…28
2.9.4 Diabetik Komplikasyonlar ve Osteoporoz……..…29
2.9.5 Diyabetes Mellitus Tedavisi ve Osteoporoz…….……..29
2.10 İnsülin Analogları…….....30
2.10.1 İnsülin Analogları ve IGF-1 İlişkisi……..…30
2.10.2 Uzun Etkili (Bazal) İnsülin Analogları…….…31
2.10.2.1 İnsülin Glarjin……...…32
2.10.2.2 İnsülin Detemir……...…32
2.10.3 Hızlı etkili (Bolus) insülin analogları…….……32
2.10.3.1 İnsülin Aspart…….….33
2.10.3.2 İnsülin Lispro……33
2.10.3.3 İnsülin Glulisin……...…33

2.10.4 Bifazik (Hazır Karışım/Premiks) İnsülin Analogları…….34
2.10.4.1 Bifazik İnsülin Aspart 30 (BIASp 30)……....34
2.10.4.2 Bifazik İnsülin Lispro ……..……...…35

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER…….…....36
3.1. İstatistiksel İncelemeler…….……...37
4. GENEL BULGULAR……..…….38
5. TARTIŞMA…….……..….....46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER……..…….62
7. KAYNAKLAR……..63

ONAY

“ Analog İnsülinler İle Tedavi Edilen Diyabetes Mellitus’ lu Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi ” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 28.04.2010 tarih ve 05 sayılı oturumunun 13 no’lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 20.10.2010 tarih ve 4 sayılı oturumunun 20 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 14.01.2011 tarih ve 1 sayılı oturumunun 5 no’lu kararı ile Doç. Dr. Habib BİLEN denetiminde Arş. Gör. Dr. Levent KORKMAZ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onayı verilmiştir.

TABLOLAR:

Tablo. 1: Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

Tablo. 2: DM'lu Hastalardaki Osteoporotik Fraktürler İçin Risk Faktörleri

Tablo. 3: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

Tablo. 4: Grupların Olgu Sayısı ve Yüzde Dağılımı.

Tablo. 5: Tüm Olguların Demografik Özelliklerinin ve Biyokimyasal Parametrelerin Ortalamaları

Tablo. 6: Grupların Kemik Mineral Yoğunluğu Yönünden Değerlendirilmesi.

Tablo. 7: Gruplar Arası 25OH-D Vitamini Düzeyi.

Tablo. 8: Grupların DEXA Değerleri Yönüyle Kıyaslanması.

Tablo. 9: Grupların Tüm Parametreler Açısından İstatistiksel Analizi.

Tablo. 10: Analog İnsülinlerin Tek Grup Yapılarak Diğer Gruplarla KMY Kıyaslaması.

Tablo. 11: İnsülin Dozu ile DEXA Parametrelerinin Korelasyon Değerlendirmesi.

Tablo. 12: HbA1C ile DEXA Parametrelerinin Korelasyon Değerlendirmesi.

Tablo. 13: Kemik ALP ile DEXA Parametreleri Arasında Korelasyon Değerlendirmesi.

Tablo. 14: Diyabet Süresinin Kemik Mineral Yoğunluğu Korelasyon Değerlendirilmesi.

ŞEKİLLER:

Şekil 1: Kemik Metabolizması Glukoz/Yağ Metabolizması Arası Etkileşim

Şekil 2: Grupların Osteopeni ve Osteoporoz Yönünden Değerlendirilmesi

Şekil 3: Grupların D vitamini Düzeyi Açısından Değerlendirilmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR

1. 25OH-D: 25 Hidroksi Vitamin D
2. ADA: American Diabetes Association
3. AGE: Artmış İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
4. BF: Bifosfonatlar

5. CTX: C-Telopeptide
6. DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
7. DEXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
8. DM: Diyabetes Mellitus
9. DPD: Deoksipiridinolin
10. DPP4: Dipeptidyl Peptidase-4
11. EASD: European Association For The Study Of Diabetes
12. FDA: Food and Drug Administration
13. FRAX: Fracture Risk Assessment Tool
14. FSH: Folikül Stimülan Hormon
15. GLP-1: Glukagon-like-peptide -1
16. HbA1C : Glikozillenmiş Hemoglobin
17. IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
18. IDF: International Diabetes Federation
19. IGF-1: İnsülin-like Growth Faktör-1
20. ISCD: The International Society for Clinical Densitometry
21. IU: İnternational Units
22. IV: İntravenöz
23. kALP: Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz
24. KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
25. LDL: Low Density Lipoprotein(Düşük Dansiteli Lipoprotein)
26. NAS: National Academy of Sciences
27. NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
28. NOF: National Osteoporosis Foundation
29. NTX: N-Telopeptid
30. PDEXA: Periferal Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
31. PTH : Parathormon
32. OAD: Oral Antidiyabetik Drug
33. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
34. OP: OSTEOPOROZ
35. VKI: Vücut Kitle İndeksi
36. SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri

37. TSH: Tiroid Stimülan Hormon
38. TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
39. VKİ: Vücut Kitle İndeksi
40. WHO: Word Health Organization

ANALOG İNSÜLİNLER İLE TEDAVİ EDİLEN DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) dünya çapında insidansı hızla artan önemli bir metabolik hastalıktır. Yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan osteoporoz ise ortalama yaşam süresinin giderek artmasıyla ciddi bir sağlık problemi olarak kendini göstermektedir. Her iki hastalık da özellikle orta yaşlı ve yaşlı popülasyonda sonuçları itibariyle morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Bundan dolayı DM ve osteoporoz ilişkisi ve altta yatan mekanizmalar halen gündemde olan bir konudur. Biz çalışmamızı analog insülinlerin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini değerlendirmek üzere dizayn ettik. Çalışmaya 102 postmenopozal kadın olgu alındı. Bunlardan 26 tanesi yalnızca metformin kullanıyordu. 24 tane olgu diyabeti olmayan kontrol grubuydu. Diğer 52 olgu da analog insülin kullanıyorlardı. Bu olgularda Dual X-ray Absorbtiometry ile kemik mineral yoğunluğu değerlendirildi. Ayrıca kemik rezorpsiyon markırı olan idrarda deoksiprinodilin (DPD), kemik formasyon markırı olan kemik Alkalen Fosfataz (kALP), 25 hidroksivitamin-D (25OH-D), Glikolize Hemoglobin (HbA1c) çalışıldı. İnsülin dozu arttıkça kemik mineral yoğunluğunun arttığı tespit edildi (L1-L4t ile r=0,29; Wardst ile r=0,32). Kemik mineral yoğunluğu azaldıkça kALP düzeyinin de anlamlı olarak azaldığı(L1-L4 t ile r değeri=0,29;Wards t ile r değeri=0,32) tespit edildi. DPD, 25OH-D düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Diyabet süresi ve kemik mineral yoğunluğu, HbA1c ve kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Olguların % 61.5 olguda osteopeni, % 26,9'unda osteoporoz mevcuttu (p=0,00). Sonuç olarak diyabetik olgularımızın önemli bir bölümünde kemik mineral yoğunluğunda düşüklük saptandı. Diyabetin önemli bir osteoporoz sebebi olabileceğini ve analog insülinlerin de kemik mineral yoğunluğu üzerine pozitif etkilerinin olabileceğini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Osteoporoz, Kemik Mineral Yoğunluğu, Analog İnsülinler.

EVALUATION OF BONE MINERAL DENSITY IN DIABETIC PATIENTS TREATED WITH INSULIN ANALOGUES

ABSTRACT

The incidence of Diabetes Mellitus rapidly increasing worldwide and therefore DM is an important metabolic disease. The incidence of osteoporosis increasing with age. The average life expectancy gradually increasing so OP (Osteoporosis) presents itself as a serious health problem. Both diseases, especially middle-aged and elderly population may lead to increased morbidity and mortality as the results. Therefore, the relationship and underlying mechanisms of diabetes mellitus and osteoporosis is still an issue on the agenda. We have designed our study to assess the effect of insülin analogues on bone mineral density. Our study included 102 postmenopausal women. Of these, 26 are used only metformin. There were 24 patients in control group without diabetes. The other 52 patients were using insulin analogues. Bone mineral density was assessed by Dual X-ray Absorbtiometry. In addition, the bone resorption marker; urine deoksiprinodilin (DPD), as a marker of bone formation; bone alkaline phosphatase (bALP) also 25-hydroxyvitamin D (25OH-D) and glycated hemoglobin (HbA1c) were studied. Positive correlation between insulin dosage and bone mineral density was determined (L1-L4t ile r=0,29; Wardst ile r=0,32). Bone mineral density was significantly decreased with decreasing in the level of bALP (L1-L4 t ile r değeri=0,29;Wards t ile r değeri=0,32). There were no difference in terms of DPD and 25OH-D levels between the six groups. There were not significant correlation between duration of diabetes and bone mineral density. Also there were not correlation between HbA1c and bone mineral density. 61,5% of patients had osteopenia and % 26,9 of patients had osteoporosis (p=0,00).

Consequently our study showed a significant decrease in bone mineral density in diabetic cases. Here again we have shown that diabetes is an important cause of osteoporosis. We have also detected that, insülin analogues may have positive effects on bone mineral density.

Key words: Diabetes Mellitus, Osteoporosis, Bone Mineral Density, Insulin Analogues

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) insülin hormonunun mutlak yokluğu ya da görece olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut ve kronik komplikasyonlarıyla morbidite ve mortaliteye yol açan, yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan metabolik bir hastalıktır (1). Osteoporoz günümüzde hem kadınlarda hem erkeklerde oldukça sık karşılaşılan bir kemik hastalığıdır. Yaşam beklentisi arttıkça osteoporoz sıklığı ve osteoporoza bağlı kırıkların sayısı giderek artmaktadır. Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize, kemik frajilitesinde ve sonucunda kırık riskinde artışa neden olan bir hastalıktır. Osteoporoz her 3 kadından birini ve her 12 erkekten birini etkileyen bir hastalıktır (2,3). DM'de her 2 cinsiyette ve özellikle kalçada fraktür riski artmış olup, yeni kemik oluşumu ve kemik mikromimarisindeki bozulmalar ve sonuç olarak kemik kalitesinde azalma bundan sorumlu tutulmaktadır. Fakat bu artmış fraktür riskini izah edecek patogenetik mekanizmalarla ilgili data yeterli değildir. DM'lu hastalardaki osteoporotik fraktür gelişiminde bazı risk faktörleri vardır (4).

Osteoporoz yapabilen bazı ilaçlar mevcuttur. Bunlar: Glukokortikoidler, heparin, antikonvülzanlar, metotreksat, siklosporin, luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonist ve antagonistleri ile tedavi ve aluminyum içeren ilaçların kullanımı sayılabilir.

İnsülin'in de KMY üzerinde etkisi olabileceği belirtilmektedir. Biz çalışmamızda, analog insülin preperatları ile tedavi edilen diyabetli olguların metformin kullanan olgularla ve diyabetik olmayan postmenopozal olgularla kıyaslayarak KMY'yi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz günümüzde hem kadınlarda hem erkeklerde oldukça sık karşılaşılan bir kemik hastalığıdır. Yaşam beklentisi arttıkça osteoporoz sıklığı ve osteoporoza bağlı kırıkların sayısı giderek artmaktadır. Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinde bozulma ile karakterize, kemik frajilitesinde ve sonucunda kırık riskinde artışa neden olan bir hastalıktır. Amerikada tahmini olarak yılda 50000 önkol fraktürü, 40000 semptomatik vertebra fraktürü ve 60000 kalça fraktürü ile karşılaşılmaktadır (3).

2.2. Postmenopozal Osteoporozun Epidemiyolojisi

Tahminlere göre postmenopozal kadınların büyük çoğunluğunda kalçada osteoporoz mevcuttur (5). Farklı coğrafik ve etnik gruplarda çok farklı epidemiyolojik paternler rapor edilmiştir (6). Fakat gelişmekte olan ülkelerde postmenopozal osteoporozun insidansı, osteoporozdan koruyucu faktörleri ve risk faktörleri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla beraber literatürdeki verilerin çoğu batılı ülkelerin verileridir.

Batılı ülkelerdeki postmenopozal kadınların yarısından fazlası kırsal kesimlerde yaşamışlardır. Obezite, hipertansiyon, hipotiroidizm, DM ve osteoporoz gibi hastalıkların insidansı bu kadınlarda yaşam tarzları nedeniyle daha fazla bulunmuştur (7). 50 yaşın üzerindeki 10 milyon Amerikalının osteoporozu olduğu tahmin edilmektedir. Ve yaklaşık olarak 34 milyon Amerikanlının da risk altında olduğu düşünülmektedir (5). Kemik kırıklarının insidansının yılda 1,5 milyon olduğu tahmin edilmektedir. 50 yaşın altındaki Amerikan kadınlarının çoğunun KMY'si normaldir. Bununla beraber 50 yaşın üzerindeki kadınlarının % 35-50'sinde en az bir vertebra fraktürü mevcuttur (8,9). 80'li yaşlara gelindiğinde kalçada, lomber bölgede, önkol veya bilekte % 27 osteopeni, % 80 osteoporoz gelişmektedir (5,9). Bu bölgeler osteoporotik fraktürlerin en çok olduğu 3 bölgedir. Bu kırıklar 70 yaşına ulaşmış

kadınların % 20'sinde bulunmaktadır (9). Kuzey Avrupa Ülkeleri'nde osteoporoz insidansı çok yüksektir. 65 yaşına ulaşmış kadınlarda kalça kırıkları çok fazladır. Osteoporozun sebebi olarak iklim ve buna bağlı olarak azalmış fiziksel aktivite, güneş ışığından az faydalanma suçlanmıştır. Ancak osteoporozun insidansı artmasına rağmen sıkı koruyucu tedbirler alınmamaktadır (10). 50 yaş ve sonrasındaki postmenopozal meksikalı kadınlarda yapılan lomber omurga ve/veya kalça mineral yoğunluğu ölçümlerinde %16 osteoporoz, %57 osteopeni tespit edilmiştir. Kafkas kadınlarına (%30) göre daha az bir oran tespit edilmiştir (11). Ayrıca kadınlar daha düşük pik kemik kütlesine sahip olmaları ve menopoz sonrası hızlanan bir kemik kayıpları olması nedeniyle osteoporoza daha fazla meyillidirler.

Almanya'da vertebral osteoporoz ile ilgili bir çalışmada tüm yaş gruplarında boyun, sırt ve eklem ağrılarının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür (12). Osteoporozun prevalansı postmenopozal bayanlarda pik yaptığı gösterilmiştir (13,14). Çek Cumhuriyeti'ndeki osteoporotik kırıkların toplam sayısının batı ülkeleri ile benzer olduğu tespit edilmiştir. Vertebra ve proksimal femur kırıkları genellikle tespit edilen kırık tipleridir (15). Ürdünlü postmenopozal kadınlarda osteoporozun çok yüksek olduğu hatta genç yaşlarda bile olduğu tespit edilmiştir. Yaşın, menopoz süresinin, LDL düzeyinin ve FSH hormon düzeyinin lomber ve femoral boyun bölgelerinin mineral yoğunluğu üzerinde güçlü bağımsız bir ilişkileri olduğu bildirilmiştir. Yine bu kadınların tıbbi hastalıkları ve menopozal dönemdeki diğer hormonal değişiklikleri gibi birçok potansiyel risk faktörü rapor edilmiştir. Ayrıca artan sağlık bilinci ve yoğun tarama programları kemik kütlesindeki azalmanın erken dönemlerde tespit edilmesini sağlamıştır (6). Amerika ve Avrupa ülkelerine kıyasla Lübnanlı postmenopozal kadınlarda femoral ve radial kemiklerin mineral yoğunluğundaki azalmanın daha az olduğu gösterilmiştir (16). İsrail ve çevresindeki postmenopozal kadınlardaki osteoporozun prevalansı Amerika Birleşik Devletleri ile yaklaşık aynı oranda, %13,7 olduğu tahmin edilmektedir. Risk faktörleri ile osteoporozun ilişkisi yaş bağımlıdır (17). İsrailli postmenopozal kadınlarının osteoporoz konsunda daha fazla bilgili olduğu ve fiziksel aktivitelere büyük ilgi gösterdikleri tespit edildi (18). Afrikalı kadınların menopoz yaşı tam olarak bilinmemekle birlikte Avrupa ve Amerikan kadınlarına göre daha erken girdikleri rapor

edilmiştir. Sosyal ekonomik ve nutrisyonel faktörler insanların biyolojik durumunu etkileyebilir (19). Mısırlı kadınların menopoz yaşının birçok ülkeye kıyasla daha düşük olduğu, yaklaşık 46 oluduğu gösterilmiştir. Mısırlı kadınlar batılı ülkelerle karşılaştırıldığında genellikle daha düşük KMY'ye sahiptirler. Menopozdan sonra bu kadınların birçoğu osteoporozdan etkilenmektedir. Bu onlar tarafından sadece fizyolojik bir değişim olarak kabul edilir. Onların yaşamlarının bu önemli dönemi için bir değişim kampanyası ile eğitilmelerine ihtiyaç vardır (20). Kenya'da menopoz yaşının yaklaşık olarak 48 olduğu gösterilmiştir (21).

Ülkemizde Türk postmenopozal kadınlarda osteoporozun insidansı 1/3 oranında rapor edilmiştir. Çay alışkanlığı, kahve alışkanlığı, sigara içimi ve süt tüketimi gibi farklı etyolojik faktörlerde değerlendirilmiştir. İleri yaş (> 65) ve okuryazar olmama KMY'yi negatif olarak etkilerken, yüksek eğitim düzeyi, şişmanlık ve hormon replasman tedavisi almak KMY'yi pozitif olarak etkilediği tespit edilmiştir (22). Türk postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada eğitim düzeyi ile KMY arasında belirgin bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Eğitim düzeyi düşük olan kadınlarda KMY'de kayıp nispeten daha fazla olurken, eğitim düzeyi yüksek olan kadınlarda vertebra ve femur mineral yoğunluğundaki kayıpların azaldığı gösterilmiştir (23). Kafkaslı premenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada eklem hareketliliği çok olan kadınlarda kontrol grubuna göre KMY'nin daha az olduğu tespit edilmiştir. Böylece eklem hareketliliğinin çok olması KMY'yi azaltmada bir risk olarak değerlendirilmiştir (24). Farklı ülkeler arasında yapılmış olan postmenopozal osteoporozla ilgili bazı çalışmalar da mevcuttur. Literatürde asya ve doğulu popülasyonlar ile ilgili, Yahudi ve Arap ırkları ile ilgili ve Hint ve İranlı ırkları ile ilgili osteoporoz hakkında sınırlı ve dağınık bilgiler mevcuttur. Asyalı ve batılı popülasyonları üzerinde karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada hormon replasman tedavisinin kullanımının ve osteoporozun farkındalığının Asyalı kadınlarda belirgin derecede düşük olduğu belirlenmiştir (25). Post menopozal dönemdeki Arap kadınları ile Yahudi ırkı kadınları arasında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada Yahudi kadınların daha bilinçli oldukları, fiziksel aktiviteye daha çok önem verdikleri ve kalsiyum alımına daha çok dikkat ettikleri gösterilmiştir. Bununla beraber osteoporoz hakkındaki bilgilerinin artması her iki Yahudi ve Arap kadın gruplarında osteoporozdan koruyucu olduğu gösterilmiştir (18).

İranlı ve Hintli grup arasında osteoporoz risk faktörleri arasında belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. Her iki popülasyonda bazı besinlerin ve egzersizlerin koruyucu etkileri rapor edilmiştir. Besinlerin bu etkileri her iki ülkede osteoporozla ilgili farklı eğitici çalışmalara sebep olmuştur. İranda kırmızı et tüketimi ve steroid tedavisi, Hindistanda sadece vejeteryan olmanın risk faktörü olduğu kabul edilmiştir. İranda düzenli peynir, süt, tavuk, yumurta, meyva, çay,kalsiyum tüketimi ve hormon replasman tedavisine önem verilmesi osteoporozdan koruyucu faktörler olarak kabul edilirken, Hindistanda soya, badem, balık, meyva, süt ve çay tüketimi koruyucu faktörler olarak kabul edilmiştir (26).

2.3. Osteoporozun Patogenezi

Osteoporoz, primer ve sekonder sebeplerle olabilir. Her iki durumda da Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) azalmıştır. KMY ve kırık riskinde zıt bir ilişki vardır. KMY'de her bir standart deviasyonda bir birim azalmayla kırık riski 2-3 kat artmaktadır (27). KMY haricinde kemiğin trabeküler mimarisi, turnoverı, iskeletin geometrisi, postural instabilite ve düşmeye eğilim gibi faktörler de kırık riskinde rol oynarlar (3).

2.3.1. Primer Osteoporoz

Tip 1 Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz) ve Tip II Osteoporoz (Senil Osteoporoz) olarak 2 grupta incelenebilir. *Tip 1 Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz);* doğal menopozla ortaya çıkan, östrojen eksikliğine bağlı gelişen kemik kaybıdır. 50-75 yaşları arasında sık görülen, daha çok trabeküler kemik kaybıyla giden, vertebral ve distal radius kırıklarının ön planda olduğu Osteoporoz şeklidir. *Tip II Osteoporoz (Senil Osteoporoz);* ise genellikle 70 yaşından sonra yaşlanmaya ikincil olarak görülen, kadın ve erkekte benzer oranlarda izlenen, kortikal ve trabeküler kemik kaybının görüldüğü Osteoporoz tipidir. Senil Osteoporoz'da erkek osteoporozu da önem kazanmaktadır(28). Osteoporozu etkileyen bazı faktörler aşağıda belirtilmiştir.

2.3.1.1. Pik Kemik Kütlesi

Kemik kütlesi boyut ve hacimsel yoğunluğun bileşimidir. Kemik kütlesi yaşamın erken dönemlerinde çocukluk çağından erken adölesan döneme kadar yükselir ve pik seviyesini yapar. Osteoporoz gelişiminde pik kemik kütlesinin büyüklüğü çok güçlü bir belirleyicidir. Amerika, Avustralya, ve İskandinavya ülkelerinde yapılan kohort çalışmalarda, bebeklik döneminde daha fazla kemik kütlesi olan bireylerin hayatlarının ileriki dönemlerinde osteoporoz ve kırık riskiyle daha az oranda karşılaştıkları gösterilmiştir (29). Anne-bebek çalışmaları göstermiştir ki, annenin gebeliği sırasındaki yaşam şekli, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivitesi bebeğin kemik mineral gelişimini önemli düzeyde etkilemektedir (30). Ayrıca Pik kemik kütlesinde genetik faktörlerin %80 civarında rol oynadığı tahmin edilmektedir (3). Ayrıca vitamin D reseptör, kollagen 1α1, östrojen reseptör, insulin-like growth faktör-1 (IGF-1) and IGF-1 binding protein genleri gibi birçok gen KMY ile ilişkili bulunmuştur (31).

2.3.1.2. Osteopeni

Kemik erimesi her iki cinste de 35-45 yaşları arasında başlar. Fakat kadınlarda menopozdan sonra hızlanır. Kemik erimesi her iki cinste de yaşamın sonuna kadar devam eder (32). Yaşa bağlı kemik kaybı düşük KMY, sigara içme, alkol alımı, fiziksel inaktivite, bozulmuş vitamin D üretimi ve metabolizması ve sekonder hiperparatiroidizm gibi faktörlerden de etkilenebilir (3). Kadınlarda osteoporozun sebeplerinden biri menopoz döneminde seks steroidlerinin azalmasıdır. Seks steroidleri erkeklerin KMY'sinde de önemli rol oynar. Erkeklerde kastrasyondan sonra KMY'de hızlı bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (33). Semptomatik vertebra fraktürü olan erkeklerin % 20'sine yakınının, kalça kırığı olan erkeklerin % 50'sinin hipogonadizmli oldukları tespit edilmiştir (34). Bununla beraber yapılan son çalışmalarda erkeklerdeki vertebra fraktürlerinin prevalansının ve KMY'nin östradiol ile ilişkili olduğu, testesteron ile ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (35,36). Ayrıca östradiol erkeklerde kemik rezorpsiyonunda dominant seks hormonu olarak karşımıza çıkmaktadır (37).

2.3.2. Sekonder Osteoporoz

Osteoporoz birçok duruma sekonder olarak gelişebilir. Sebepler arasında oral kortikosteroid kullanımı, hipogonadizm, alkol bağımlılığı, hipertiroidizm, iskelet sistemi metastazı olan onkolojik hastalıklar, mutiple myelom ve antikonvülzanlar sayılabilir. Semptomatik vertebra kırığı olan erkeklerin % 55'inde kadınların ise %30'unda altta yatan bir sekonder osteoporoz nedeni tespit edilmektedir (38). Sekonder osteoporoz kalça kırıkları içinde bir risk faktörü olabilir (40,41).

2.4. Düşme

Yapılan çalışmada kırık riskinin sadece KMY'ye değil diğer iskelet sistemi faktörleri ve artmış düşme riskine de bağlı olduğu tespit edilmiştir (41,42). Avustralya'da yapılan bir prospektif çalışmada düşük KMY'ye sahip olmanın ve yüksek vücut sallanma riskinin birlikte kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (43). Kalça kırıklarının düşmeye meğil oluşturan stroke, parkinsonizm, demans, vertigo, alkolizm, osteomalazi, D vitamini eksikliği ve görme problemleri ile birlikte arttığı bildirilmiştir (44,45).

2.5. Osteoporozun Tanısı ve Osteoporoza Yaklaşım

Osteoporoz taraması 65 yaş üstü tüm kadınlara, 70 yaş üstü tüm erkeklere, 50-70 yaş erkeklerde ise frajilite kırığı ya da risk faktörleri varsa önerilmektedir. National Osteoporosis Foundation (NOF) tarafından genel popülasyonda KMY ölçümleri şu gruplara önerilmektedir (46):

- 65 yaş ve üstü bayanlar / 70 yaş ve üstü erkekler,
- Klinik risk faktör profiline dayanarak şüpheli olduğunu düşünülen genç postmenopozal ve 50-70 yaş arası erkekler,
- 50 yaşından sonra kırığı olanlar,

- Düşük kemik kitlesiyle ilişkili olabilecek sağlık durumu olan (romatoid artrit gibi) ya da tedavi alan (5mg ve üstü glukokortikoid en az 3 ay boyunca alıyor olmak) yetişkinler,

- Osteoporoz için farmakolojik tedavi düşünülenler,
- Osteoporoz tedavisi alanlarda tedavi etkinliğini görmek amacıyla,
- Tedavi almayıp kemik kaybının tedaviye yönlendireceği kişiler.

Bazı risk faktörleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından 10-yıl Kırık Riski Değerlendirme Modeline (FRAX=Fracture Risk Assessment Tool) eklenmiştir. Bu modeldeki risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, 50 yaş sonrası kişisel kırık öyküsü, düşük vücut kitle indeksi (kg/m2), oral glukokortikoid (3 aydan fazla 5 mg/gün ve üzerinde prednizon kullanımına tekabül eder) tedavi kullanımı, romatoid artrit varlığı, sekonder osteoporoz nedenleri, ailede kalça kırığı öyküsü, halen sigara kullanımı, günde 3 kadeh veya daha fazla alkol kullanımı yer almaktadır. Kırık riskinin belirlenmesinde risk faktörleri ile KMY ölçümleri birlikte değerlendirilmelidir (47).

2.5.1. Klinik Değerlendirme

Öncelikli olarak kırık riskleri yönünden ve yukarıda bahsedilen risk faktörleri ve durumları yönüyle değerlendirilmelidir. Osteoporoz dışında hiperparatiroidizm veya osteomalazi gibi diğer metabolik kemik hastalıkları da düşük KMY ile ilişkili olabilir. Ve bu hastalıkların kendilerine göre çok spesifik tedavileri mevcuttur. Dolayısıyla düşük KMY'ye sahip olan hastalar iyi bir fizik muayene ve öz-soygeçmiş ile birlikte değerlendirilmelidirler. Sekonder osteoporoz düşünülen hastalarda idrar ve kanda bir takım tetkikler (serum ve idrarda kalsiyum, serumda TSH, protein elektroforezi, kortizol, gluten sensitif enteropati ile ilişkili otoantikorlar vb.) osteoporoz tedavisi yapılmadan önce bakılmalıdır. Örneğin daha önceden kırık öyküsü olan yaşlı hastalar sekonder etyolojiler yönüyle değerlendirilmelidir (46).

2.5.2. Osteoporozun Tanısı

Osteoporozun tanısı KMY ölçümü ile belirlenir. Klinik olarak tanı ise hafif travmalarda kırık yaşayan kişilerde düşünülebilir.

2.5.2.1.Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü ve Sınıflandırılması

Kalça ve omurganın Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) ile ölçümü ileride oluşabilecek bir fraktürün önceden tahmini ve takibi için günümüz teknolojisinde kullanılmaktadır (48,75). KMY, kemiğin belirli bir alanının santimetrekaresindeki mineralin gram(g/cm2) cinsinden ifadesidir. Ortaya çıkan sonuç 2 farklı kriter ile bağlantı kurularak değerlendirilir. Standart olarak ölçüm sonuçlarında T-skoru kullanılır ki bu aynı ırk ve cinsteki genç sağlıklı insanların kemik yoğunluğu ile hastanın kemik yoğunluğunun karşılaştırılmasıdır. Z-skoru ise hastayı aynı yaş grubundaki ama yine aynı ırk ve cinsteki bireyler ile karşılaştırır. Hastanın skoru standart deviasyon olarak ortalamanın üzerinde veya altında olmasına göre belirlenir. 1 Standart Deviasyon genellikle santimetrekarede gram cinsinden KMY'nin % 10 veya 15 ine tekabül etmektedir. İskelet bölgesine göre santimetre karede gram veya standart deviasyon genç erişkinlerde azalmaya başlar, menopozdaki kadınlarda ve 50 yaş sonrası erkeklerde düşüş artmaya başlar (46).

World Health Organization(WHO) tanı kriterlerine göre KMY aşağıda belirtildiği gibi normal, düşük kemik kütlesi, osteoporoz, ciddi ve yerleşmiş osteoporoz şeklinde sınıflandırılır.

WHO vertebra, kalça veya önkol bölgelerinin DEXA ile ölçümlerine göre aşağıdaki tanı kriterleri belirledi (48):

T skoru

- >-1 ise normal KMY,
- -1 ile -2.5 arası osteopeni,
- ≤-2.5 ise osteoporoz,

- Tskoru ≤-2.5 ve frajilite kırığı varsa ciddi osteoporoz olarak sınıflandırılmaktadır.

Not: Bu bulgular gerekli olmakla birlikte tedavi kararı almada tek belirteç olarak değerlendirilmemelidir.

Menopoz öncesi kadınlarda, çocuklarda ve 50 yaş altındaki erkeklerde WHO'nun KMY tanı sınıflaması kullanılmaması tavsiye edilmektedir. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) T skoru yerine etnik ve ırksal değerlendirmenin ön planda olduğu Z skorunu önermektedir. Z skoru -2 veya altında ise 'kronolojik yaş için düşük KMY' veya ' bu yaş için beklenen aralığın altında' ve -2'nin üzerinde ise 'bu yaş için beklenen aralık içinde' şeklinde değerlendirilir (49).

2.5.2.2. Diğer Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri

Aşağıda göreceğimiz KMY ölçüm yöntemleri bölgeye özgü ve genel kırık riskini tahmin yeteneğine sahiplerdir. Kabul edilen standartlara göre yapıldıklarında bu dansitometrik yöntemlerle de hasta takibi ve değerlendirmesi yapılabilir(49). Bununla beraber WHO kriterlerindeki DEXA ile değerlendirilen T skoruna eşit olarak değerlendirilmemelidirler.

- *Periferal dual-energy x-ray absorptiometry (pDEXA)* önkol, parmak ve topuğun bölgesel KMY ölçümünü yapar. Ölçümü onaylanmış olan pDEXA makinaları ile vertebral ve genel kırık riski postmenopozal kadınlarda kullanılabilinir. Erkeklerde ise kırıklar ile ilgili delil yetersizliği mevcuttur. pDEXA'da ihmal edilebilecek düzeyde bir radyasyona maruziyet vardır. pDEXA'nın tedaviden sonra KMY takibinde kullanılması uygun değildir.

- *Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi* ile vertebra ve kalçanın trabeküler ve kortikal KMY hacimsel olarak, periferik bilgisayarlı tomografi ile de yine aynı yöntemle önkol ve tibianın KMY ölçümleri yapılabilinir. Post menopozal kadınlarda vertebranın traveküler kantitatif bilgisayarlı tomografisi vertebra fraktürlerini

tahmin edebilirken, önkolun distal radius periferik bilgisayarlı tomografisi kalça kırıklarını tahmin edebilir fakat vertebra kırıklarını tahmin edemez. Erkeklerde ise kırıklar ile ilgili delil yetersizliği mevcuttur. Kantitatif ve periferik bilgisayarlı tomografide DEXA ve pDEXA'ya nazaran daha fazla radyasyona maruz kalınmaktadır.

- *Kantitatif ultrasonografik dansitometre* ile direk olarak KMY ölçümü yapılmaz. Topuk, tibia, patella ve diğer periferik iskelet bölgelerinde sesin çok hızlı olması ve geniş bantlı ultrasonografi emilimi değerlendirilir. Klinik olarak ses hızı ve geniş bantlı ultrasonografi emilimi birlikte değerlendirilebilinir. Uygun topuk kalkaneal ultrasonografisi cihazları postmenopozal kadınlardaki vertebral, kalça ve genel kırık riskini, 65 yaş ve üstü erkeklerde ise kalça kırıklarını tahmin edebilmektedir. Kalkaneal ultrasonografi ile hiçbir radyasyona maruz kalınmaz.

2.5.2.3. Diğer Kemik Mineral Değelendirme Teknikleri

Biyokimyasal kemik törnover markırları; kemik törnoverı hayatın tüm dönemlerinde kemikte olan mikrofraktürler ve hasarlanmalar için devam eder. Kemik törnoverı ile ilgili biyokimyasal markırlar(kemik rezorpsiyon markırları; 'serum C-telopeptide (CTX), üriner N-telopeptid (NTX) ve üriner deoksiprinodilin (DPD)' ve kemik formasyon markırları; 'serum kemiğe spesifik alkalen fosfataz (kALP) ve osteokalsin') serum ve idrarda tedavi edilmeyen kişilerde kırık riskini değerlendirmek üzere ölçülebilir. Bu markırlar FDA (Food and Drug Administration) onaylı antiresorptif tedavilerden 3-6 ay sonra kemik erimesinin düzeyini tahmin etmekte kullanılabilinir (50).

Vertebra kırığı değerlendirme; radyografiksel olarak gösterilen vertebral kırıklar KMY, yaş ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak daha sonra ortaya çıkabilecek vertebral kırıkları ve diğer bölge kırıkları ile ilgili güçlü bir göstergedir. Dolayısıyla DEXA ve benzeri yöntemler kırık oluşmadan önce kırığı daha önceden tahmin etmede değerlendirilirler (49).

2.6. Tüm Hastalar İçin Uluslararası Öneriler

Kırık riskini azaltmak için topluma birçok öneride bulunulabilinir. Bunlar yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, hayat boyu ağırlık kaldırma, kas gerici egzersiz yapma, tütün kullanımından kaçınma, alkolizmi tedavi etme ve hastaları bilgilendirme ve diğer risk faktörlerini tedavi etme sayılabilir (46).

2.6.1. Yeterli Kalsiyum ve D Vitamini Alımı

Yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı kırık riskin azaltmada güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Kontrollü yapılan klinik çalışmalar D vitamini ve kalsiyum kombine alınımının kırık riskini azalttığını göstermiştir (46). Diyetle alınan kalsiyumun yeterli miktarda olması için en az günde 1200 mg alınmalıdır. Hayat boyu yeterli kalsiyum alımı pik kemik kütlesini tamamlamak için gereklidir. Kalsiyumun %99'u iskelet sisteminde bulunmaktadır. Eksojen kalsiyum alımı yetersiz olduğu zaman, serum kalsiyumunu sabit değerlerde tutmak için kalsiyum iskelet sisteminden rezorbe olur. National Academy of Sciences (NAS) 50 yaş üzerindeki her kadının günlük 1200 mg elemental kalsiyum almasını önerir. Kalsiyumun 1200-1500 mg'ı aşan dozlarda alınması böbrek taşı oluşumunu ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. 50 yaş üzerindeki erkeklere ve kadınlara diyetle günlük 600-700 mg kalsiyum almaları önerilmektedir. Diyetle kalsiyumu yükseltmek birinci basamak yaklaşımdır. Fakat kalsiyum alınımı diyetle yetersiz olduğu durumlarda kalsiyum içeren ilaçlara başlanması önerilir (51).

D vitamini kalsiyum absorbsiyonunda, kemiklerin sağlamlığında, kas performansında, denge ve düşme riskinde büyük rol oynar. NOF 50 yaş ve üzeri erişkinlere günde 800 ile 1000 IU D vitamini almalarını önerir. Bu miktarlarda D vitamini alımı D vitamini düzeyini serumda 30 ng/ml ve üzeri düzeylere çıkaracaktır. D vitamini kaynakları olarak yumurtanın sarısı, tuzlu su balıkları, hububat, karaciğer ve D vitamini katılmış sütler sayılabilir. Birçok kalsiyum preparatları birlikte D vitamini de içermektedir. Birçok yaşlı hastada D vitamini eksikliği fazladır. Yine bunun yanında malabsorbsiyon olan hastalar(çölyak hastalığı v.b.) kronik böbrek yetmezliği, yatalak

hastalar, kronik hastalığı olan hastalar ve sınırlı güneş alan hastalar D vitamini eksikliği yönünden riskli kabul edilerek 25 Hidroksi Vitamin-D (25OHD) düzeyi ölçülmelidir. Gereğinde replase edilmelidir. Birçok malabsorbsiyon hastası daha fazla D vitaminine ihtiyaç duymaktadır (51). D vitamini alınımında güvenli aralık erişkinlerde maksimum 10000 ü/gun olarak belirlenmiştir (135).

2.6.2. Düzenli Ağırlık Taşıma Egzersizleri

Düşme ve kırık riskini azaltmak için ağırlık taşıma egzersizlerinin düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Ağırlık taşımanın birçok yararlı yönleri yanında dengeyi sağlamada, kuvvette, duruş ve çeviklikte de yararlı olması sebebiyle düşme risklerini azaltmaktadır. Ayrıca egzersizin KMY'yi artırdığını eklemek gerekir. Bu egzersizler yürüyüş, tempolu ve yavaş koşma, merdiven çıkma, dans ve tenis olarak sayılabilir (46).

2.6.3. Düşmeyi Önleme

Bahsedilen destekler yanında hastanın düşmesini engellemek üzere göz muayenesi, işitme muayeneleri ve nörolojik problemleri de değerlendirilmelidir. Düşme riski yüksek olan kişilere kalça koruyucu destekler önerilebilinir (46).

2.6.4. Tütün Kullanımından ve Aşırı Alkol Alımından Uzak Durma

Hastalara tütün içiminden uzak durmaları önerilmelidir. Tütün kullanımı iskelet sistemine olduğu kadar genel sağlığa da zararlıdır. Aşırı alkol alımı olan hastalar da bu yönden tedavi edilmelidirler. Günde 3 kadeh ve daha fazla alkol tüketen hastalar düşme riskinin artması ve kemik sağlığının bozulması nedeniyle de tedavi edilmelidirler (46).

2.7. İlaç Tedavisi

Farmakolojik tedaviye başlamadan önce tüm hastalara kırık riskini azaltmak amacıyla yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, ağırlık taşıyıcı ve kas güçlendirici egzersizler, sigaranın bırakılması, alkol alımının azaltılması ve diğer risk faktörlerinin

modifiye edilmesi önerilmelidir. NOF 50 yaş üstü bireylerde günlük ortalama 1200 mg kalsiyum ve 800-1000 U vitamin D alımını önermektedir (46).

NOF rehberi postmenopozal bayanlarla 50 yaş ve üzeri erkeklerde; tedavi edilmesi gereken grubu şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Kalça veya vertebral (klinik/morfometrik) kırık,
2. Düşük kemik kitlesiyle (T skoru femur boyun, total kalça veya spinal bölgede –1 ile –2,5 arası) birlikte kırık hikayesi,
3. T skorunun femur boyun, total kalça veya spinal bölgede ≤-2,5 olması (sekonder nedenler ekarte edildikten sonra),
4. Düşük kemik kitlesiyle birlikte (T skoru femur boyun, total kalça veya spinal bölgede –1 ile –2,5 arası) kırık riskini artıran ikincil nedenlerin olması (immobilizasyon, glukokortikoid kullanımı gibi),
5. Düşük kemik kütlesi (T skoru femur boyun, total kalça veya spinal bölgede(–1 ile –2,5 arası) + 10 yıllık kalça kırık olasılığı riski ≥ %3 veya 10 yıllık herhangi bir OP ilişkili kırık olasılığı riski ≥%20 (46).

2.7.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar (BF) günümüzde postmenopozal osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarında en yaygın kullanılan ilaçlardır. Kemik rezorbsiyonunun güçlü inhibitörleri olan BF'ler etkilerini osteoklast aktivitesini azaltarak ve apopitozlarını arttırarak gösterirler. Transportta etkili lipidlere düşük afiniteleri ve paraselüler geçişi engelleyen negatif polariteleri nedeniyle grup olarak barsaklardan çok az emilirler ve emilimleri doza bağlı olarak %0,6-%3 arasında değişir. Kısa sürede plazmadan temizlenen BF'lerin yaklaşık %50'si kemiklerde tutulur, kalan bölüm ise metabolize olmadan idrar yoluyla atılır, vücutta yarılanma ömürleri ise uzundur. Bifosfonatlar oral tabletler halinde, intravenöz (IV) infüzyon veya enjeksiyon formunda kullanılır. Oral alendronat ve risedronat günlük ve haftalık tek doz formunda (sırasıyla 10 mg/gün-70 mg/hafta; 5 mg/gün-35 mg/hafta) uzun yıllardır kullanılmaktadır. Daha sonraları ibandronatın ayda bir oral formu (150 mg/ay) ve 3 ayda bir IV formu (3 mg/3 ay)

postmenopozal osteoporoz tedavisinde yerini almıştır. Son olarak zoledronik asit yılda bir kez IV infüzyon şekli ile tedavi protokollerine girmiştir (52).

Bifosfonatlar başlıca 3 gruba ayrılır (53);

1- Birinci jenerasyon: Etidronat,
2- İkinci jenerasyon: Pamidronate, Clodronate, Tiludronate,
3- Üçüncü jenerasyon: Zolendronate, Ibandronate, Risedronate, Olpandronate, Alendronate, Neridronate, Incadronate.

Etidronat; Postmenapozal osteoporozda 20 mg/kg/gün etidronatın sürekli kullanımının hem kemik yıkımını hem de mineralizasyonu inhibe ettiği saptanmıştır. Bu nedenle siklik düşük dozda (2 hafta günde 400mg [5mg/kg/gün], bunu takiben 13 hafta ilaçsız dönem, ilaçsız dönemde 500mg/gün kalsiyum verilerek) kemik kitlesini artırdığı ve yeni vertebra kırık insidansını azalttığı saptanmıştır. 2-3 yıl bu dozda kullanıldığında mineralizasyon defekti görülmemiştir (54). **Alendronat;** İçerdiği yan zincir olan amino grubu bu ajanı diğer bifosfonatlara göre daha güçlü ve selektif hale getirmektedir. Alendronat kemik mineralizasyonunu inhibe eden dozdan yaklaşık 6000 kez daha düşük dozda kemik yıkımını inhibe eder. Alendronatın yarı ömrü yaklaşık 10 yıldır. Yeni oluşmuş kemik yıkım yüzeylerindeki osteoklastları baskılamak için günlük idame tedavisi olarak uygulanmaktadır. Kemik matrikse geçtikten sonra farmakolojik olarak aktif kalmamaktadır. Atılımı tümüyle böbrekle olduğu için ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda birikim meydana gelebilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan kişilerde ilaç kontrollü olarak en düşük dozda verilmeli ya da kullanılmamalıdır. 0ral uygulama ile bazen gastrointestinal rahatsızlıklar görülebilir. Bunlar bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, diare, konstipasyondur. Ayrıca üst intestinal ve özofajial irritasyon (özofajit) yapabilirler. Alendronatın emilimini artırmak için; günün ilk yemeğinden ya da içeceğinden en az 30 dakika önce ve bol su ile alınır. Ayrıca özofajiyal irritasyon olasılığını azaltmak için en az yarım saat yatmamaları söylenmelidir. Postmenapozal osteoporoz için alendronatın onaylanmış dozu her sabah 10 mg'dır. Günlük diyetle Ca++ alımı yeterli değilse Ca++ (500 mg/gün elementer Ca++) takviyesi yapılmalıdır (54). **İbandronat;** ayda bir oral veya 3 ayda bir intranvenöz olarak tedavide kullanılan bir bifosfonattır (55). İbandronatın antiresorptif etkinliği alendronate ve risedronattan

fazla olduğu hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (56). Ayda bir kez 150 mg önerilen dozdur (57).

2.7.2. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum ranelat, ranelik asit ve iki adet stabil stronsiyum (Sr^{2+}) atomundan oluşmaktadır. İçeriğindeki Sr^{2+}, 1770'li yıllarda İskoçya yakınlarında bir kurşun madeninde bulunmuştur ve besinlerde, suda ve eser miktarda da iskelette bulunmaktadır. Stronsiyum ranelat 20 farklı tuz arasından stronsiyumun biyoyararlanımının, gastrik toleransının iyi olması nedeniyle ve stronsiyum ve organik bileşen arasındaki yüksek orandan dolayı tercih edilmiştir. Yapılan çalışmalar, stronsiyum ranelatın osteoporoz tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Sr^{2+}, divalent bir katyon olup atomik ve iyonik özellikleri ile kalsiyuma benzemekte ve kemik mineralizasyonuna katılmaktadır. Özellikle kalsiyum gibi hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine bağlanarak kemikte tutulan, kemik koruyucu bir elementtir. Hidroksiapatitteki kalsiyum ile stronsiyumun değişimi sınırlıdır. Kemik tutulumu, kemik matriksinin kristal yüzeylerinde düşük oranda iyonik geçiş nedeni ile olur. Hormonlar ve büyüme faktörleri gibi, mineraller ve eser elementlerin direkt ve indirekt mekanizmalarla kemik rezorpsiyonunu ve formasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Stronsiyumun, in vivo kemik formasyonunu, in vivo ve in vitro kemik rezorpsiyonunu etkilediği gösterilmiştir (58).

Önerilen stronsiyum ranelat dozu 2 gr/gündür. İlacın günde 1 kere, akşam yemeğinden 3 saat sonra kullanımı hasta tercihi ve biyoyararlanım açısından en uygun olanıdır. Kalsiyum ve stronsiyum ranelatın birlikte alınımı stronsiyumun bioyararlanımını belirgin şekilde azaltmaktadır. Benzer şekilde aynı anda gıda alınımı da stronsiyum ranelatın biyoyararlanımını azaltmaktadır. Bu konular göz önünde tutularak ilacın günde bir kere, besinler ve kalsiyum alınımından en az iki saat sonra alınması uygun olur (58).

2.7.3. Paratiroid Hormon (teriparatit)

Son yıllarda OP tedavisinde kemik yapımını arttıran ajanlar ağırlık kazanmaya başlamıştır. Bunlar arasında özellikle paratiroid hormon öne çıkmaktadır. Paratiroid hormonun kemik üzerine etkisi çok karmaşıktır. Yüksek PTH düzeylerinin özellikle kortikal kemikte katabolik etkisi ve KMY'yi azalttığı bilinmektedir. Ancak düşük dozlarda intermittan uygulanması osteoblast sayı ve aktivitesinde artışa neden olarak KMY'yi artırmaktadır. PTH tedavisi alan hastaların kemik biyopsilerinden elde edilen bulgular, PTH'nın yeniden şekillenmeyi (remodeling) uyardığını ve yeni oluşmuş matriksin oranını arttırdığını, ancak bu matriksin mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu şeklindedir. Bu durum PTH ile birlikte kalsiyum ve D vitamini eklerinin de kullanılması gerektiğini göstermektedir. Teriparatid rekombinant insan PTH (1-34) fragmanı olup, kırık için yüksek riskli olan veya daha önceki OP tedavilerine yanıt vermemiş olan ya da bunları tolere edemeyen idiyopatik veya hipogonadal OP'li erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için FDA onayı almıştır. Kullanım şekli ve önerilen dozu 20 μg/gün subkutan enjeksiyon şeklindedir. Teriparatid'in ülkemizde klinik pratikte kullanımı henüz yaygınlaşmamış olup, etkinliğine ilişkin çalışma ve klinik gözlemler oldukça sınırlıdır (59).

2.7.4. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Raloksifen, ikinci jenerasyon selektif östrojen reseptör modulatörü (SERM) olan bir nonsteroidal benzotiofendir. Östrojen reseptörlerine bağlanır; kemik ve kardiovasküler sistemde östrojen agonisti, endometrium ve meme dokusunda östrojen antagonisti etkisi gösterir. Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylanan ilk SERM'dir. Önerilen dozda (60 mg/gün) lomber omurga kemik yoğunluğunu 2 yıllık tedavi sonrası %2,5 arttırmaktadır. Lasofoksifen, bazedoksifen ve arzoksifen önceki SERM'lere göre daha etkin ve potent yeni SERM'lerdir. Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanımları araştırılmaktadır (60).

2.7.5. Kalsitonin

Tiroid bezinin parafolliküler hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitten oluşan ve polipeptid bir hormon olan kalsitonin, kalsiyum hemostazının kemiğe etki eden endojen düzenleyicisidir. Kalsitonin, osteoklastların aktivite ve motilitelerini, sayılarını ve yenilerinin oluşum hızlarını yavaşlatır. Böylece kemiğin hem matriksinin hem de inorganik bileşiminin rezorbsiyonu önlenir(61). Tedavi amacıyla, insan kalsitonininden 40-50 kat güçlü olduğu için salmon balığından elde edilen kalsitonin kullanılmaktadır. Çalışmalarda vertebral kırıklara etkiliyken, vertebra dışı kırıklara etkisi saptanmamıştır. Analjezik etkisi de olması sebebiyle ağrılı vertebral kırıklarda tercih edilebilir. Yan etki profili düşüktür ve diğer ilaçların kullanılamadığı durumlarda hem erkeklerde hem de kadınlarda tercih edilebilir(62).

2.8. Diyabetes Mellitus

2.8.1. Tanımı

DM; insülin hormonun mutlak yokluğu ya da görece olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut komplikasyonlarıyla morbidite ve mortaliteye neden olan, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir hastalıktır (1). DM'da görülen hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir. Ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma diyabetli hastalarda yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Uzun dönem komplikasyonlar ise görme kaybı ile sonlanabilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara yol açan otonom nöropatiyi içerir (63).

2.8.2. Epidemiyoloji

DM, erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun % 10'u diyabetlidir. Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. Populasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve

fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (64). 2000'li yıllarda tahmini 171 milyon olan diyabetli kişi sayısının 2030'larda 366 milyona ulaşacağı bildirilmektedir (65). Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90-9'ini Tip 2 diyabet, %5-10'unu Tip 1 diyabet ve %2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır (66). Türkiy'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6,7 olarak bildirilmiştir (67). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezin katılımıyla tamamlanan TURDEP-II çalışmasının verilerine göre; Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7, yeni tanı konan diyabetli oranının %45, tedavi gerektiren toplam diyabetli oranının %55, bozulmuş glukoz toleransı oranının da %7,9 olduğu bildirilmektedir (68).

2.8.3. Diyabetin Tanısı

2012 yılında yeniden düzenlenen ADA"nın diyabet tanısı için belirlediği kriterler aşağıda belirtilmiştir (63).

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

1. Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥11.1 mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır) Veya
2. Açlık plazma glukozunun ≥126 mg/dl (≥7.0 mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 saat olarak tanımlanır) Veya
3. Oral glukoz tolerans testi **(**OGTT)'de 2. saat plazma glukozunun ≥200 mg/dl (≥11.1 mmol/l) olması. OGTT; WHO"nün tanımlandığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır. Veya
4. HbA1C değerinin ≥ 6,5% olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standartize edilmiş ve NGSP (National

Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuarlarda yapılmalıdır.

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu kriterlerden biriyle tanı doğrulanmalıdır (69). Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir.

ADA, EASD, IDF ve Uluslar arası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslarası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1C kesim noktasını %6,5 olarak belirlemiştir. Bununla beraber HbA1C'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunları ve standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pek çok toplumda olduğu gibi ülkemiz içinde şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (70).

Bir de bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı şeklinde bir ara grup tanımlanmıştır. Prediyabet olarak da anılmaktadır (63).

Açlık plazma glukoz seviyesi;

- < 100 mg/dl (<5.6 mmol/l) = Normal glisemi
- 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) = Bozulmus açlık glukozu
- ≥126 mg/dl (7.0 mmol/l) = DM

75 gr. OGTT' de 2. saat plazma glukoz seviyesi;

- < 140 mg/dl (<7.8 mmol/l) = Normal glisemi
- 140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/l) = Bozulmuş glukoz toleransı
- ≥200 mg/dl (11.1 mmol/l) = DM

2.8.4. Sınıflaması

ADA, 2012 yılında diyabet uzman komite raporuna göre, diyabeti 4 klinik sınıfa ayırmıştır (63):

- Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan, immün aracılıklı, ß-hücre harabiyetine bağlı).
- Tip 2 DM (insülin direnciyle beraber, ilerleyici insülin sekresyon defektine baglı).
- Diger spesifik diyabet tipleri(ß- hücre fonksiyonunda genetik defektler, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal maddelere bağlı enfeksiyonlar vb.)
- Gestasyonel DM(gebelik sırasında tanısı konan diyabet).

DM'nin etyolojik sınıflaması aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo.1).

Tablo. 1: Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (70)

<table>
<tr><td colspan="2">I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır.)
A. İmmün aracılıklı B. İdyopatik</td></tr>
<tr><td colspan="2">II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle Doğumla birlikte düzelen diyabet.)</td></tr>
<tr><td>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. ß-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
20. Kromozom HNF-4α (MODY1), 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2), 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3), 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4), 17. Kromozom, HNF-1ß (MODY5), 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6), Mitokondriyal DNA, Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet) ve Diğerleri
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
Leprechaunism, Lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendr., Tip A insülin direnci ve Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
Fibrokalkulöz pankreatopati, Hemokromatoz, Kistik fibroz, Neoplaziler, Pankreatit, Travma/pankreatektomi ve Diğerleri
D. Endokrinopatiler
Akromegali, Aldosteronoma, Cushing sendr., Feokromositoma, Glukagonoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma ve Diğerleri</td><td>

E. İlaç veya kimyasal ajanlar
Atipik anti-psikotikler, Anti-viral ilaçlar, ß-adrenerjik agonistler, Diazoksid, Fenitoin, Glukokortikoidler, α-İnterferon, Nikotinik asit, Pentamidin, Proteaz inhibitörleri, Tiyazid grubu diüretikler, Tiroid hormonu, Vacor ve Diğerleri
G. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
Anti–insülin reseptör antikorları, Stiff-man sendr. Ve Diğerleri
H.Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)
Alström sendr., Down sendr., Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendr., Laurence-Moon-Biedl sendr., Miyotonik distrofi, Porfiria, Prader-Willi sendr., Turner sendr., Wolfram (DIDMOAD) sendr. ve Diğerleri</td></tr>
<tr><td colspan="2">V. Diğer spesifik diyabet tipleri</td></tr>
</table>

2.8.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğiyle sonlanan ß-hücre destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır (71). 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık %7-10 kadarını kapsar (63).

Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle ß hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen enflamatuar olaylar (insülitis) sorumludur. Bu kişiler ve akrabalarında Addison hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, pernisiyöz anemi gibi diğer birçok otoimmün hastalık riski de artmıştır (63).

2.8.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.8.4.2.1. Fizyopatoloji / Etiyoloji

2.8.4.2.1.A. İnsülin Direnci

Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır!). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (70).

2.8.4.2.1.B. İnsülin Sekresyonunda Azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya

hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (70).

2.8.4.2.2. Özellikleri

- Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m2].
- Başlangıçta Diyabetik Ketoasidoza yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya b-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde diyabetik ketoasidoz görülebilir.
- Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (70).

2.8.4.2.3. Tedavisi

- Diyet ve kilo kontrolü
- Fiziksel aktivite
- Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar (insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, insülin sekretogogları, alfa glukozidaz inhibitörleri) ve gereğinde insülin
- Hasta tarafından kan glukoz izlemi
- Eğitim
- Eşlik eden hastalıkların (hipertansiyon; HT, dislipidemi vb.) tedavisi ve antiagreganlar (70).

2.9. Diyabetes Mellitus ve Osteoporoz

Diabetes Mellitus (DM) dünya çapında insidansı hızla artan önemli bir metabolik hastalıktır. Yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan osteoporoz ise ortalama yaşam süresinin giderek artmasıyla ciddi bir sağlık problemi olarak kendini göstermektedir. Her iki hastalık da özellikle orta yaşlı ve yaşlı popülasyonda sonuçları itibariyle morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Bundan dolayı DM ve osteoporoz ilişkisi ve altta yatan mekanizmalar halen gündemde olan bir konudur. Deneysel ve klinik çalışmalar, DM ile ilişkili kemik anormalliklerinin senil veya postmenopozal osteoporozdan kısmen de olsa farklı olduğunu bildirmektedir (72). DM'da her 2 cinsiyette ve özellikle kalçada fraktür riski artmış olup, yeni kemik oluşumu ve kemik mikromimarisindeki bozulmalar ve sonuç olarak kemik kalitesinde azalma bundan orumlu tutulmaktadır. Fakat bu artmış fraktür riskini izah edecek patogenetik mekanizmalarla ilgili data yeterli değildir. DM'lu hastalardaki osteoporotik fraktür gelişiminde bazı risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri Tablo 2'de sıralanmıştır (4).

Tablo. 2: DM'lu Hastalardaki Osteoporotik Fraktürler İçin Risk Faktörleri

Diyabete bağlı
• Tip 1 diabetes mellitus • Kötü glisemik kontrol
Diyabetin komplikasyonlarına bağlı
• Nöropati (mobilitenin azalması) • Diyabetik diare • Nefropati • Anjiyopati (kemiğe giden kan akışında değişiklikler sonucu)
Diyabet ile ilişkili hastalıklara bağlı
• Çöliak hastalığı • Amenore • Gecikmiş puberte • Yeme bozuklukları
Düşme riski
• Hipoglisemi atakları
• Nokturi
• Görme bozukluğu (retinopati veya katarakta bağlı)
• Denge bozukluğu (nöropati, ayak ülseri veya amputasyona bağlı)
• Ortostatik hipotansiyon
• Kerioartropatiye bağlı bozulmuş eklem motilitesi

DM'nin kemiğe olumsuz etkilerinin olası mekanizmaları aşağıda verilmiştir(73).

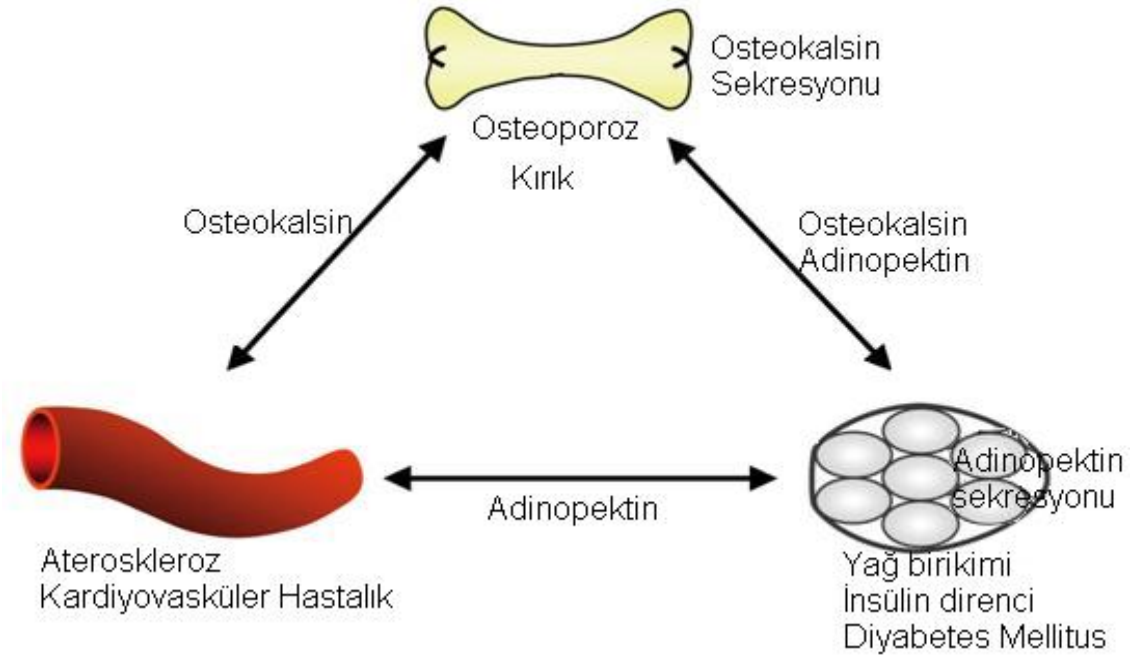
- Negatif kalsiyum dengesine yol açan artmış üriner kalsiyum ekskresyonu (Hiperkalsiüri hiperglisemiye sekonder olarak gelişmektedir) ve kalsiyumun azalmış intestinal emilimi
- Bozulmuş renal fonksiyon
- Fonksiyonel hipoparatiroidizm
- Vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler (diabetik nefropatili hastalarda daha belirgin)
- İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri
- Obezite
- Kollajende artmış ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE)'ler
- Mikroanjiyopati

İnsülin kemik için de anabolik bir hormondur ve yokluğu veya fazlalığı DM'lu hastalarda kemik metabolizmasını etkiler. İnsülinin osteoblast ve osteoklastlar üzerine direk etkisi vardır. Ayrıca seks hormon bağlayıcı globulini azaltıp, serbest östrojen ve testosteron düzeylerini artırarak KMY'yi artırıcı yönde etkisi vardır. Bunun yanında IGF bağlayıcı peptid-1 (IGFBP-1)'i baskılayarak osteoblastların İnsülin-like Growth Faktör-1(IGF-1)'e duyarlılığını artırır (74).

Kemik iliği mezenkimal kök hücreleri hem osteoblastların hem de adipositlerin kaynağıdır. Yağ hücrelerinden salgılanan leptin ve adiponektinin enerji homeostazı yanında iskelet üzerine de etkileri olabilir. Bunun yanında kemik hücrelerinin aktivitesi sadece kemiğin yeniden yapılanması ile sınırlı olmayıp yağ dokusu duyarlılığı ve insülin sekresyonu ile de ilişkili olabilir (75). Yapılan klinik çalışmalar Tip 2 DM'da kemikteki bozulmuş kollajen çapraz bağlarının artmış fraktür riskinde önemli rolü olabileceğini belirtmektedir (76). Bununla ilgili olarak ratlara vitamin K2 verilmesinin tip 2 DM'da kemik kalitesine yararlı etkileri olabileceği rapor edilmiştir (10). Bu yararlı etkiyi serum osteokalsin düzeyinde artış, kollajen çapraz bağlarında düzelme ve kemik kuvvetini artırarak yaptığı söylenmektedir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'lu hastalardaki

düşük D vitamini düzeylerinin de diabetteki osteoporoz gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (74).

2.9.1. Glisemik Kontrol ve Osteoporoz: Diyabette bozulmuş glukoz metabolizması sonucu gelişen artmış AGE ve onların reseptörlerinin (RAGE) kemik metabolizması ve kemik gücünde önemli etkileri vardır (73). Tip 1 kollajen gibi çeşitli kemik proteinlerinin nonenzimatik glikozilasyonu kemik kalitesinin bozulmasına sebep olmaktadır (77). Öte yandan yüksek pentosidin düzeylerinin diyabetik hastalardaki artmış fraktür riskinde rolü olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (78). Hipergliseminin bir başka indirek etkisi de glukozüridir. Glukozüri de hiperkalsiüriye sebep olur. Hiperkalsiüri sonucunda kalsiyum azalır ve kemik kalitesi azalır (79). Ayrıca osteoblastlar ve yağ hücreleri tarafından sekrete edilen osteokalsin ve adiponektinin de kemik, glukoz/yağ metabolizması arası etkileşimde rol oynayabileceği bildirilmektedir (80).



Şekil 1. Kemik Metabolizması Glukoz/Yağ Metabolizması Arası Etkileşim (Yamaguchi T.)(80)

Bazı çalışmalarda kötü glisemik kontrolün DM'lu hastalarda osteoporoz ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). Tip 1 DM'lu hastalarda yapılan bir çalışmada,

glisemik kontrolün artmış fraktür prevalansı ile ilişkili olduğu, bunun yanında KMY ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (81). Yorum olarak yazarlar hipergliseminin KMY'den bağımsız olarak kemik gücüne olumsuz etkisi olabileceğini belirtmişlerdir.

2.9.2. Tip 1 DM ve Osteoporoz

Tip 1 DM'lu hastalarda yapılan çalışmaların hepsinde olmasa da çoğunda KMY'de düşme saptanmıştır (72). Genel olarak Tip 1 DM'lu hastaların %50'sinden fazlasında kemik kaybı olduğu, yaklaşık %20'sinde de KMY değerlerinin -2,5 SD değerinin altında olduğu tahmin edilmektedir (82). Yakın zamanda yapılmış bir metanalizde; Tip 1 DM'da KMY'deki azalmayla birlikte kalça kırığı riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (73). Bununla birlikte Tip 1 DM'daki artmış fraktür riskinin sadece KMY'deki azalmayla açıklanamayacağı, kemik kalitesindeki azalmanın esas etken olabileceği belirtilmektedir (76). Tip 1 DM ve osteoporoz ilişkisinde cinsiyetin etkisi konusu tartışmalıdır. Fakat çoğu çalışmalar erkeklerde riskin daha fazla olduğu yönündedir (74). 5 yıllık prospektif bir çalışma olan Fremantle çalışmasında erkeklerde femur boynundaki KMYdüşüşünün daha yaşlı postmenopozal tip 2'DM'lu kadınlarla benzer olduğu bulunmuştur (83). Aynı çalışmada Tip 1 DM'lu erkeklerde kemik rezorbsiyonunda artmayla ilişkili olarak inefektif bir kemik yapımının olduğu belirtilmiştir. Osteoporoz ve cinsiyet ilişkisinde kadınlarda oral kontraseptif kullanımının ve menopoz öncesi yüksek östrojen düzeylerinin olumlu katkısı olabileceği bildirilmektedir (72).

2.9.3. Tip 2 DM ve Osteoporoz

Tip 2 DM'daki KMY değişiklikleri konusu tartışmalıdır. Yüksek, normal ve düşük saptanan çalışmalar vardır (74). Bununla birlikte Tip 2 DM'lu hastalardaki KMY değişiklikleri üzerine yapılan en büyük çalışmalardan biri olan Rotterdam çalışmasında, nondiabetiklere oranla diabetik hastalarda hem kalça hem vertebrada %3 oranında artmış KMY değerleri saptanmıştır (84). KMY'deki bu artış vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaş gibi karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesinden sonra da anlamlılığını kaybetmemiştir. Başka bir çalışmada Tip 2 DM'li hastaların KMY değerleri yüksek

olmasına rağmen artmış kemik fraktürü riski taşıdıkları rapor edilmiştir (85). Popülasyon bazlı bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda hem vertebra hem kalçada artmış fraktür riski saptanmakla birlikte kalçadaki riskin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (86). Tip 2 DM'deki sıklıkla artmış VKİ'nin koruyucu bir faktör olabileceği bildirilmektedir. Bir metaanalizde, VKİ'nin Tip 2 DM'lu hastalarda en etkili faktör olduğu saptanmıştır (73). Tip 1 DM ile VKİ arasında ise böyle bir ilişki bulunmamıştır (87).

2.9.4. Diabetik Komplikasyonlar ve Osteoporoz

Diabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonların artmış fraktür riski ile ilişkili olabileceği belirtilmektedi (74,86). Diabetik komplikasyonları olan hastalarda KMY'nin düşük ve fraktür riskinin artmış olduğu bulunmuştur (73). Yeni yapılan bir çalışmada DM süresi daha uzun ve renal fonksiyon bozukluğu ve retinopatisi olan Tip 2 DM'lu hastalarda osteoporoz ve vertebral fraktür prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (88). Retinopati egzersizi azaltarak dolayısıyla kas kitlesini azaltarak ve görme bozukluğuna neden olarak; nefropati kemik metabolizmasını etkileyerek; nöropati egzersizi azaltarak ve anjiyopati direk olarak kemik vaskülarizasyonunu etkileyerek rol oynayabilir (74). Komplikasyonlara bağlı olarak artmış düşme riskinin fraktür riskinde artışa katkısı olabileceği de belirtilmektedir (73). Bununla birlikte diabetik komplikasyonlarla KMY arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (74).

2.9.5. Diyabetes Mellitus Tedavisi ve Osteoporoz

İnsülinin kemik açısından anabolik etkisi olsa da insülin tedavisinin iskelet üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda insülin tedavisinin düşme sıklığı ve fraktür riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72,86). Fakat insülin tedavisi alan hastalarda hastalığın daha ciddi olduğu ve komplikasyonların daha fazla olduğu unutulmamalıdır. Oral antidiabetik ilaçlardan tiazolidinedion grubu (PPAR-gamma agonisti) ilaçlardan olan pioglitazonun osteoblast farklılaşmasını azaltıp, adiposit farklılaşmasını artırarak kemik üzerine potansiyel zararlı etkilerinin olabileceği

bildirilmektedir (72). Özellikle kadınlarda tiazolidinedion grubu ilaçların artmış kemik kaybı ve fraktür riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (72,89). Dahası pioglitazon kullanımının kemik döngü belirteçlerinde değişiklikler ve azalmış KMY ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72). Öte yandan oral antidiabetik ilaçlardan metformin veya sülfonilürenin fraktür riskini azaltabileceği konusunda çalışmalar mevcuttu (72,86). Deneysel çalışmalarda daha yeni ilaçlardan olan GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1'in kemik üzerine olan potansiyel anabolik ve antirezorbtif etkileri olabileceği bildirilmektedir (72). Fakat bununla ilgili uzun dönem verilere ihtiyaç vardır.

2.10. İnsülin Analogları

Tedavide yaşanan zorlukların üstesinden gelmek için geliştirilmiş olan insülin analogları sayesinde fizyolojik insülin salgısı konvansiyonel insülinlere kıyasla daha iyi taklit edilir. Diyabet tedavisinin en çok korkulan ve tedaviye uyumun düşük olmasından en çok sorumlu tutulan yan etkisi semptomatik ve nokturnal hipoglisemidir. Analog insülinler ile bu yan etki daha az görülür. Bu sayede hastalar daha etkin kontrole ulaşırlar. Yaşam kaliteleri konvansiyonel insülinlere göre daha yüksektir.

Analog insülinlerin sağlamış olduğu bu avantajlar sayesinde daha erken dönemde insülin tedavisine başlamanın kolaylaşması, daha etkili bir tedavinin gerçekleştirilmesi ve uzun dönemli komplikasyonların bu sayede azalması mümkün olabilir.

2.10.1 İnsülin Analogları ve IGF-1 İlişkisi

IGF-1 longitudinal kemik büyümesinde, iskelet matürasyonunda, pik kemik kütlesinde ve erişkinde kemik kütlesinin korunmasında mutlaka gerekli olduğu düşünülmektedir (131). İnsülin analoglarının IGF-1 reseptörüne bağlanma afinitelerinin insan insülinine göre yüksek olduğu gösterilmiştir (137).

2.10.2. Uzun Etkili (Bazal) İnsülin Analogları

Orta etkili insan insülini Nötral Protamin Hagedorn (NPH)'ın yarılanma ömrü 8 saattir ve bu nedenle 24 saat glukoz supresyonu yapabilmek için multipl enjeksiyonlara ihtiyaç vardır. Ek olarak NPH'ın farmakokinetik profili, özellikle akşam enjeksiyonu yapan hastalarda nokturnal hipoglisemi gelişme riskini arttırır.

Yeni bazal insülin analogları olan insülin glarjin ve insülin detemir uzun etki süreleri ve bazal seviyede insülin sağlamaları ile bu riskleri ortadan kaldırmaktadır. Glarjin piyasaya çıkan ilk uzun etkili bazal insülin analoğudur. Bazal insülin analogları normal fizyolojik bazal insülin sekresyonunu orta etkili insülin olan NPH'a göre daha iyi taklit eder. İnsülin glarjin ve detemir yaklaşık olarak 24 saat etkili ve belirgin piki olmayan bazal insülin analoglarıdır. Bu özellikleri ile hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarında NPH'a göre avantajları bulunmaktadır.

Tablo. 3: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri (Çakır B'den alınmıştır) (136)

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin			
	Aspart insülin			
Uzun etkili (Bazal analog)	Glargin insülin	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin			
Hazır karışım analog (Lispro + Nötral Protamin Lispro (NPL))	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin			
Hazır karışım analog (Aspart + Nötral Protamin Aspart (NPA))	%30 insülin aspart %70 insülin aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st

2.10.2.1.İnsülin Glarjin

İnsulin glarjin ilk uzun etkili insan insülini analoğudur. İnsan insülininden A ve B zincirlerindeki aminoasid farklılıkları nedeniyle ayrışmaktadır. A zincirinde 21. Pozisyonda asparajin ile glulisin yer değiştirmiş ve B zincirinin C-terminalinin 2 arginin eklenmesi ile uzamıştır. B zincirindeki bu modifikasyon molekülün izoelektrik noktasını nötrale çekerken, A zinciri modifikasyonu stabiliteyi sağlar. Bu modifikasyonlar sayesinde insülin glarjin hafif asidik solüsyonda çözünür olarak bulunur ancak subkutanöz dokuya enjekte edildiğinde nötral pH'da hekzamer formunda presipitatlar oluşturur. İnsülin glarjin bu yapısı sayesinde uzun dönemde, yavaş olarak çözünerek kan insülin seviyesini sağlar, böylelikle piksiz bir profile sahiptir, etki süresi 24 saate uzar ve NPH insülinden daha düşük hasta içi değişkenliğe sahiptir.

2.10.2.2.İnsülin Detemir

Insülin detemir uzun etkili bir bazal insülin analoğudur ve insan insülininde B29'da bulunan lizine miristik asitin eklenmesi ve B30'daki treoninin çıkartılması ile elde edilmiştir. İnsülin Detemir miristik asit sayesinde deri altı dokuda albümine bağlanmakta ve böylece monomer haline daha yavaş geçmektedir. Bu özelliği sayesinde etkisi insan insülinine göre daha uzun sürmektedir. İnsülin detemirin etki süresi yapılan çalışmalarda piksiz ve doza bağlı olarak yaklaşık 24 saat olarak belirlenmiştir. İnsülin detemirin etki profili, NPH insülin ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az değişken ve daha öngörülebilirdir. NPH ile %68 olan bireylerin kendi içinde günden güne görülen değişkenlik, insülin detemir ile %27 oranındadır.

2.10.3. Hızlı etkili (Bolus) insülin analogları

Subkutan olarak enjekte edilen regüler insan insülini hekzamerlerinin yavaş disosiyasyonu, insülinin dolaşımdaki pik konsantrasyona 2 saat sonra ulaşmasına neden olur. Ayrıca pik konsantrasyon, normal prandiyal insülin salgısının seviyesinin altındadır. Bu durum postprandiyal hiperglisemiye yol açabilir. Bununla birlikte

regüler insan insülininin etki süresi 8 saate kadar sürebilmektedir. Bu nedenle geç postprandiyal dönemde hipoglisemiler gözlenebilir. Hızlı etkili insülin analogları (insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulusin) subkutan enjeksiyonu takiben hızlıca monomerlere parçalanmaları, hızlıca kana geçmeleri ve prandiyal insülin salgısına benzer seviyelere ulaşmaları sayesinde hızlıca ve etki gösterirler ve posptprandiyal hiperglisemiyi daha iyi kontrol ederler.

2.10.3.1.İnsülin Aspart

İnsülin aspart, insülinin B28 pozisyonundaki aspartik asit ile prolin amino asidinin yer değiştirmesi ile oluşur. Bu yapısı sayesinde, regüler insan insülinine göre hekzamer oluşturma eğilimi daha azdır; bu durum insülin aspartın regüler insan insülinine göre deri altı dokudan daha hızlı emilmesini sağlar. İnsülin aspartın etkisi deri altı enjeksiyonunu takiben yaklaşık olarak 10-20 dakika içinde başlar. Maksimum etki enjeksiyondan sonraki 1-3 saat içinde elde edilir. Etki süresi ise 3-5 saat'tir.

2.10.3.2. İnsülin Lispro

İnsülin lispro hızlı etkili bir insülin analoğudur. Aminoasit zincirinde insan insülinine göre B zincirindeki 28 ve 29. pozisyonda proline ve lizin yer değiştirmiştir. Bu sayede subkutan dokudan daha hızlı bir şekilde emilmektedir. İnsülin lispro ile Regüler Human Insulin'e kıyasla maksimum insülin konsantrasyonuna daha hızlı ve kısa sürede ulaşılmaktadır. İnsülin lispronun regüler insan insülinine kıyasla etkisinin daha hızlı başladığını ve etki süresinin daha kısa olduğu kanıtlanmıştır. İnsülin lispro subkutan dokudan verildikten sonra etkisi 10-15 dk içinde başlamaktadır.

2.10.3.3. İnsülin Glulisin

İnsülin glulisin hızlı etkili bir insülin analoğudur. Amino asit dizilimde B3 pozisyonundaki asparjin yerine lizin, B29 pozisyonundaki lizin yerine glutamik asidin gelmesi ile molekül fizyolojik pH'da insan insülinine göre daha çözünür hale gelmiştir ve daha hızlı emilimine olanak sağlamıştır. İçeriğinde çinko bulunmaması molekülün

hekzamer kompleks oluşumunu engellemektedir. Ayrıca Polisorbat 20 içeriği molekülün stabilizasyonunu arttırır ve fibril oluşumunu engeller. İnsülin glulisinin regüler insan insülinine kıyasla etkisinin daha hızlı başladığını ve etki süresinin daha kısa olduğu kanıtlanmıştır. İnsülin glulisin subkutan olarak enjekte edildiğinde, glukozu düşürücü etkinliği 10-20 dakika içinde başlar. İnsülin glulisinin absorbsiyonu insan insülinine kıyasla iki kat daha hızlıdır.

2.10.4. Bifazik (Hazır Karışım/Premiks) İnsülin Analogları

Hazır karışım insülinler, hem bazal hem de prandiyal insülinleri yapısında bulundurmaktadır. Hazır karışım Bifazik insan insülinleri (Bİİ) yapılarında %30 regüler ve %70 NPH içermektedir. İçeriğinde bulunan regüler insülinin etkisinin geç ortaya çıkması nedeni ile yemeklerden (genellikle kahvaltı ve akşam yemeği) yarım saat önce enjekte edilmesi gerekmektedir. Hastaların % 75'inin uygulama zamanına uymadığı göz önüne alındığında bu durum tedavi uyumunu güçleştirebilir. Bunun yanı sıra Bİİ, fizyolojik insülin salgısının ulaştığı pik seviyelere ulaşamamaktadır. Hazır karışım (bifazik) insülin analogları ise hızlı etkili analoglar ve onların protamin eklenmiş hallerini içermektedir.

2.10.4.1. Bifazik İnsülin Aspart 30 (BIASp 30)

BIASp 30 çözünür insülin aspart (%30) ve protamine insülin aspart (%70) içeren bir bifazik insülindir ve aspartın farmakokinetik özellikleri karışım içinde de korunmuştur. Subkutan uygulama sonrası etki başlangıcı 10-20 dakikadır. Maksimum etki, enjeksiyondan sonra 1-4 saat içinde elde edilir. Etki süresi 24 saate kadar uzamaktadır. BIASp 30 ile elde edilen maksimum serum insülin konsantrasyonu Bifazik İnsan İnsülinleri 30 (Bİİ 30) ile elde edilenden yaklaşık %50 daha fazladır. Maksimum konsantrasyona erişmek için gereken süre Bİİ 30'un, yaklaşık, yarısı kadardır. Bİİ'ye göre etki başlangıcı hızlıdır, bu nedenle yemeğe yakın bir zamanda (yemeğin ilk 0-10 dakikası içinde) verilebilir. Yakın zamanda yapılmış bir klemp çalışmasında BIASp 30 Bİİ 30'a göre daha erken ve yüksek aktivitesiyle daha iyi bir farmakodinamik ve farmakokinetik profil gösterdiği görülmüştür.

2.10.4.2. Bifazik İnsülin Lispro

Prandiyal insülin ihtiyacını karşılayan insülin lispro ve bazal insülin ihtiyacını karşılayan protamine insülin lispronun karışımıdır. 25/75 ya da 50/50 oranlarında karışımlardır (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji B.D polikliniğine başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden DM tanısı almış ve en az altı ay süreyle analog insülin kullanan 51 hasta, yine DM tanısı almış postmenopozal metformin kullanmakta olan 27 hasta, kontrol grubu olarak da postmenopozal diyabeti olmayan 24 hasta alındı.

Çalışmaya osteoporoz yapıcı etkisi olan ilaç kullanım öyküsü olanlar, hastalığı olanlar (romatizmal hastalık, hipertiroidi v.b), menopoz döneminde olmayanlar, erkek hastalar, osteoporoz öyküsü olup bunun için ilaç kullananlar alınmadı.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi.

Biyokimya laboratuarında 25OH-D (25 hidroksivitamin-D), HbA1C (Glikolize hemoglobin), kALP (Kemik Alkalen Fosfataz), idrarda DPD (deoksipiridinolin) ve nükleer tıpta incelenmek üzere DEXA (Dual Energy X-ray Absorbtiometri) tetkikleri çalışıldı.

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi kALP 1002-13 seri nolu, Cobas 501 cihazında (Roche diagnostics JAPAN) spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. İdrarda DPD 5258 seri nolu, Immulite 2000 cihazında (Siemens ABD) kemilumunesans yöntemle çalışıldı. HBA1C 10803006 seri nolu, Adams A1CHA-8160 cihazında (Arkray factory, JAPAN) HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemle çalışıldı. 25OH-D, 1543-01 seri nolu, E-170 otoanalizöründe (Roche diagnostics, JAPAN) elektrokemilümünesans yöntemle çalışıldı.

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuarında, cha11100166 modeli, 85555 seri nolu, ASY00409 cihazında (Hologic

Discovery Qdr series A.B.D) lomber ve kalça DEXA çekildi. Wards t, L1-L4 t değerleri kullanıldı.

3.1. İstatistiksel İncelemeler

Veriler, sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, olarak verildi. Verilerin normal dağılımı kolmogorov smirnov ile incelendi. Kategorik veriler analizi ki-kare testiyle yapıldı. İkiden fazla bağımsız grubun analizinde tek yönlü varyans analizi, gerektiğinde kruskal wallis testi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi (post hoc testleri) için Scheffe ve Dunnett testleri kullanıldı.Verilerin korelasyonunda pearson korelasyon analiz yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. GENEL BULGULAR

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D Endokrinoloji B.D Polikliniklerine başvuran araştırmaya katılmayı kabul eden DM tanısı olan ve analog insülin kullanan, DM tanısı mevcut ve tek başına metformin kullanan ve de DM hastalığı olmayan kontrol grubu olmak üzere postmenopozal toplam 102 olgu alındı. İnsülin kullanan olgular kullandıkları analog insülinin tipine göre gruplandırıldı; 1. Grup: Aspart+Glargin (9 olgu), 2. Grup: Glargin (12 olgu), 3. Grup: Aspart+Protamin Aspart(19 olgu), 4. Grup: Lispro+Protamin Lispro (11 olgu) şeklinde alındı. Diğer gruplar 5. Grup: Metformin kullanan (26 olgu), 6. Grup: Diyabeti olmayan post menopozal kontrol grubu (24 olgu) olarak alındı. Grupların yüzde dağılımı Tablo. 4'te verilmiştir.

Tablo. 4: Grupların Olgu Sayısı ve Yüzde Dağılımı.

Gruplar	Olgu Sayısı	Yüzdesi (%)
Aspart+Glargin (Grup 1)	9	8,8
Glargin (Grup 2)	12	11,8
Aspart+Protamin Aspart (Grup 3)	19	18,6
Lispro+Protamin Lispro (Grup 4)	11	10,8
Metformin (Grup 5)	27	26,5
Kontrol Grubu (Grup 6)	24	23,5
Toplam	102	100,0

Tüm olguların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları Tablo. 5'te toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo. 5: Tüm Olguların Demografik Özelliklerinin ve Biyokimyasal Parametrelerin Ortalamaları

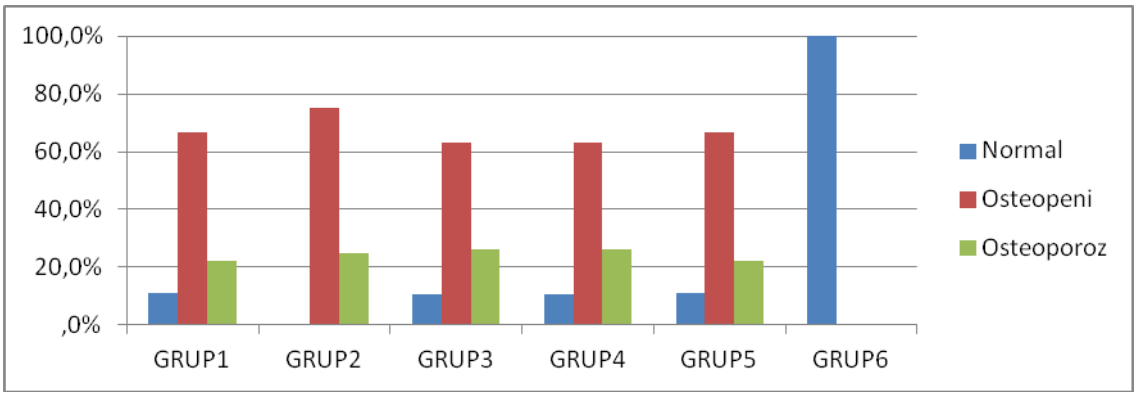
Parametre	Birim	Normal Aralık	Minimum	Maximum	Ortalama±SD
Yaş	yıl		48	85	60±8
İnsülin dozu	ıu(ünite)		16	104	43,4±18,3
Kullanım süresi	yıl		0,5	14	3,6±4,3
Diyabet yılı	yıl		0,5	41	8,59±7,41
25OHD	ng/ml	>30	3	69	10,92±10,18
Kemik ALP	IU/l	25< <100	10	218	67,5±37,5
HbA1C	%	<6,5	6,4	17	10,46±2,5
L1-L4 t	SD	>-1	-3,8	4,85	-0,81±1,83
Wards t	SD	>-1	-4,2	3,58	-0,63±1,67
DPD	nM DPD/ mM Creatinin	3<…<7,4	3,58	32,17	9,12±3,99

Gruplar, bakılan DEXA değerlerine göre değerlendirildi. DEXA'da Wards t ve L1-L4 t değerleri dikkate alındı. WHO'nun kriterlerine göre -2,5 ve altında olanlar osteoporoz, -1 ve 2,5 aralığında olanlar osteopeni -1 ve üzerinde olanlar da normal olarak kabul edildi. GRUP 1'de %11,1 normal, %66,7 osteopeni, %22,2 osteoporoz saptandı. GRUP 2'de %0 normal, %75 osteopeni, %25 osteoporoz saptandı. GRUP 3'de %10,5 normal, %63,2 osteopeni, %26,3 osteoporoz saptandı. GRUP 4'te %27,3 normal, %27,3 osteopeni, %45,5 osteoporoz saptandı. GRUP 5'te %11,1 normal, %66,7 osteopeni, %22,2 osteoporoz saptandı. GRUP 6'da %100 normal, %0 osteopeni, %0 osteoporoz saptandı. Grupların dağılımını incelediğimizde kontrol grubunda olguların hiçbirinde osteoporoz veya osteopeni tespit edilmedi ve diğer gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu ($p < 0.05$) görüldü (Tablo. 6).

Tablo. 6: Grupların Kemik Mineral Yoğunluğu Yönünden Değerlendirilmesi.

			Normal	Osteopeni	Osteoporoz
GRUPLAR	**Grup 1**	Olgu Sayısı	1	6	2
		Yüzdesi	11,1%	66,7%	22,2%
	Grup 2	Olgu Sayısı	0	9	3
		Yüzdesi	,0%	75,0%	25,0%
	Grup 3	Olgu Sayısı	2	12	5
		Yüzdesi	10,5%	63,2%	26,3%
	Grup 4	Olgu Sayısı	3	3	5
		Yüzdesi	10,5%	63,2%	26,3%
	Grup 5	Olgu Sayısı	3	18	6
		Yüzdesi	11,1%	66,7%	22,2%
	Grup 6	Olgu Sayısı	24	0	0
		Yüzdesi	100,0%	,0%	,0%
		p değeri	**0,000**		

Şekil 2'de görüldüğü üzere kontrol grubu (Grup 6) % 100 ile normal, diğer gruplarda da en çok osteopeni olduğu ve hepsinin yaklaşık aynı seviyede olduğu dikkati çekmektedir. Analog insülin kullanan DM'li olgularda (Grup 1-4) KMY değerlendirilmesi benzer olarak görülmektedir.



Şekil. 2: Grupların Osteopeni ve Osteoporoz Yönünden Değerlendirilmesi

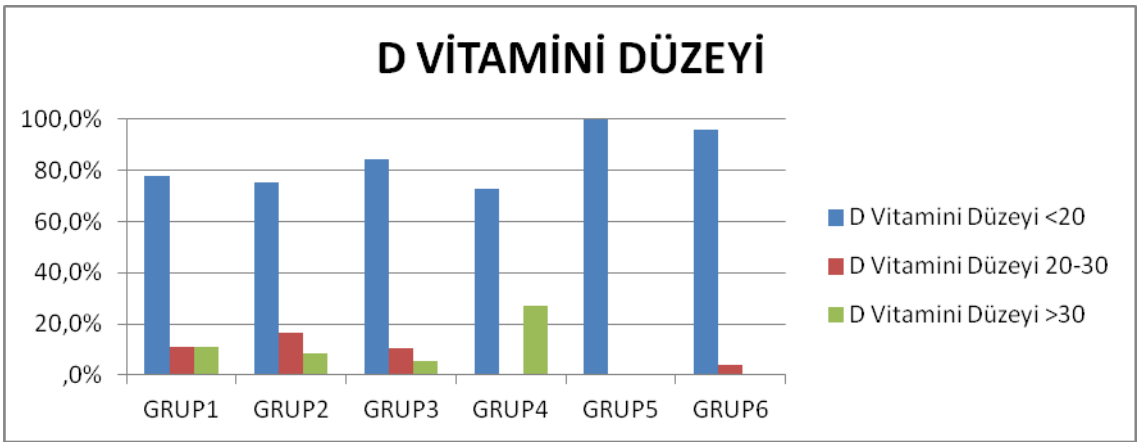
Gruplar arası 25OH-D vitamini düzeyi osteoporoza etkisi nedeniyle değerlendirildi. 3 ayrı 25OH-D vitamini düzeyi grubuna bölündü. GRUP 1'de %77,8 <20, %11,1 20-30 arasında, %11,1 >30 saptandı. GRUP 2'de %75 <20, %16,7 20-30 arasında, %8,3 >30 saptandı. GRUP 3'de %84,2 <20, %10,5 20-30 arasında, %5,3 >30 saptandı. GRUP 4'te %72,7 <20, %0 20-30 arasında, %27,3 >30 saptandı. GRUP 5'te

%77,8 <20, %11,1 20-30 arasında, %11,1 >30 saptandı. GRUP 6'da %95,8 <20, %4,2 20-30 arasında, %0 >30 saptandı. Gruplar arasında p<0,05 olarak anlamlı bir fark gözlendi (Tablo. 7).

Tablo. 7: Gruplar Arası 25OH-D Vitamini Düzeyi.

			25OH-D Vitamini Düzeyi		
			<20	**20-30**	**>30**
GRUPLAR	**Grup 1**	Olgu Sayısı	7	1	1
		Yüzdesi	77,8%	11,1%	11,1%
	Grup 2	Olgu Sayısı	9	2	1
		Yüzdesi	75,0%	16,77%	8,3%
	Grup 3	Olgu Sayısı	16	2	1
		Yüzdesi	84,2%	10,5%	5,3%
	Grup 4	Olgu Sayısı	8	0	3
		Yüzdesi	72,7%	,0%	27,3%
	Grup 5	Olgu Sayısı	27	0	0
		Yüzdesi	100,0%	,0%	,0%
	Grup 6	Olgu Sayısı	23	1	0
		Yüzdesi	95,8%	4,2%	,0%
p değeri			**0,038**		
Posthoc analize göre 25OH-D düzeyi Grup 1-4'te, Grup 5-6'ya göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi.					

Aşağıdaki grafiksel gösterimde de görüldüğü üzere Grup 5 ve Grup 6'da diğer gruplara göre D vitamini düzeyi daha düşük tespit edilmiştir. Grup 1-4'de 25OH-D vitamini düşüklüğü diğer 2 gruba nispeten daha az bulunmuştur (Şekil. 3).



Şekil. 3: Grupların D Vitamini Düzeyi Açısından Değerlendirilmesi

Gruplar L1-L4 t ve Wards t değeri yönüyle kıyaslandı. Grup 1'de L1-L4 t değeri -1,49±0,82; Wards t değeri -1,09±0,9 saptandı. Grup 2'de L1-L4 t değeri -1,29±1,09; Wards t değeri -1,88±0,97 saptandı. Grup 3'te L1-L4 t değeri -1,68±1,13; Wards t değeri -1,38±1,5 saptandı. Grup 4'te L1-L4 t değeri -1,64±1,69; Wards t değeri -1,00±1,75 saptandı. Grup 5'te L1-L4 t değeri -1,65±1,13; Wards t değeri -1,03±1,11 saptandı. Grup 6'da L1-L4 t değeri 1,70±1,22; Wards t değeri 1,39±1,05 saptandı. 6 grup arasında $p<0,05$ olarak tespit edildi. Ve böylece anlamlı bir fark görüldü. Tüm grupların kendi aralarında sırayla istatistiksel analizi posthoc test ile yapıldı. Grup 6'nın DEXA değerleri tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında $p>0,05$ olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo. 8).

Tablo. 8: Grupların DEXA Değerleri Yönüyle Kıyaslanması.

	L1-L4 t	**Wards t**
	ORTALAMA±SD	ORTALAMA±SD
Grup 1	-1,49±0,82	-1,09±0,9
Grup 2	-1,29±1,09	-1,88±0,97
Grup 3	-1,68±1,13	-1,38±1,5
Grup 4	-1,64±1,69	-1,00±1,75
Grup 5	-1,65±1,13	-1,03±1,11
Grup 6	1,70±1,22	1,39±1,05
p Değeri	**0,00***	**0,00***

***Tüm grupların Posthoc analizi sonrasında Grup 6'nın her iki DEXA değeri tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.**

Tablo. 9: Grupların Tüm Parametreler Açısından İstatistiksel Analizi.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	p değeri
Yaş	60,11±11,4	62,58±7,53	63,47±8,55	57,36±9,38	58,89±7,61	58,33	0,1662
DM YIL	10,33±6,1	9,17±5,77	11,26±10,28	9,05±6,98	5,7±5,5		0,1018
VKİ	34,15±7,34	28,04±6,35	32,26±6,08	32,92±6,28	33,4±9,36	29,82±4,74	31,73
25-OHD	13,35±14,46	16,48±18,1	11,71±8,92	15,36±12,42	8,13±3,97	7,74±5,59	10,93
kALP	64,33±37,35	66,83±21,31	57,37±26,59	63,09±53,6	52±30,94	96,5±36,82	**0,00***
HbA1C	10,63±2,36	10,63±2,58	11,51±2,3	10,12±2,38	9,74±2,65		0,17
DPD	7,87±3,85	10,62±7,8	8,73±2,6	9,62±2,16	8,67±3,01	9,43±4	0,52

***Tüm grupların Posthoc analizi sonrasında Grup 6'nın kALP değeri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.**

6 grubun tüm parametreler açısından istatistiksel analizi yapıldı. İnsülin Dozu ve kullanım süresi parametreleri analize alınmadı ve DEXA değerleri Tablo 8'de verildiği için bu tabloya eklenmedi. Tüm gruplar ikişer ikişer gruplandırılarak posthoc istatistiksel analizi yapıldı. Kontrol grubunun kALP düzeyi tüm karşılaştırmalarda anlamlı olarak ($p<0,05$) diğer gruplardan yüksek bulundu. Diğer gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo. 9).

Analog insülin kullanan 4 grup (Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4) birleştirilerek Analog insülin kullanan grup olarak tek grup yapıldı. Metformin, kontrol grubuyla birlikte istatistiksel olarak DEXA değerleri açısından değerlendirildi. Analog İnsülin kullanan grupta ortalama L1-L4 t değeri -1,54±1,2, Wards t değeri -1,36±1,37; Metformin grubunda ortalama L1-L4 t değeri -1,65±1,1, Wards t değeri -1,03±1,11; Kontrol grubunda ortalama L1-L4 t değeri 1,7±1,2, Wards t değeri 1,39±1,05 saptandı. Gruplar arasında her iki parametre açısından anlamlı bir p değeri ($p<0,05$) saptandı. 3 grubun ayrıntılı analizi sonrası Analog insülin ile metformin grubu arasında anlamlı bir p değeri görülmedi ($p=0,938$). Kontrol grubuyla Analog İnsülin grubu ve Metformin grubu istatistiksel analizi yapıldı. Her ikisi arasında da $p<0,05$ olarak saptandı (Tablo. 10).

Tablo. 10: Analog İnsülinlerin Tek Grup Yapılarak Diğer Gruplarla KMY Kıyaslaması.

	L1-L4 t	Wards t
	ORTALAMA±SD	ORTALAMA±SD
Analog İnsülin Grubu	-1,54±1,2	-1,36±1,37
Metformin Grubu	-1,65±1,1	-1,03±1,11
Kontrol Grubu	1,7±1,2	1,39±1,05
p değeri	**0,00***	**0,00***
***3 grubun Posthoc analizi sonrasında Kontrol Grubunun her iki DEXA değeri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.**		

İnsülin kullanan diyabetik hastalarda insülin dozuyla DEXA parametreleri korelasyonuna bakıldı. İnsülin dozu ile L1-L4t korelasyon R değeri=0,29, p değeri=0,03; insülin dozu ve Wards t arasında korelasyon R değeri=0,32 p değeri=0,02 olarak saptandı. İnsülin dozu ile DEXA değerleri arasında düşük düzeyde anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo. 11).

Tablo. 11: İnsülin Dozu ile DEXA Parametrelerinin Korelasyon Değerlendirmesi.

		İnsülin Dozu
L1-L4 t	r değeri	0,29
	p değeri	**0,03**
Wards t	r değeri	0,32
	p değeri	**0,02**

Metabolik kontrolle (HbA1C ile değerlendirildi) DEXA parametreleri arasında ilişki korelasyon ile değerlendirildi. HbA1C ve L1-L4t arasında korelasyon r değeri=0,04, p değeri=0,675; HbA1C ile Wards t arasında korelasyon r değeri=-0,06, p değeri=0,567 saptandı. Bu haliyle HbA1C ve DEXA değerleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo. 12).

Tablo. 12: HbA1C ile DEXA Parametrelerinin Korelasyon Değerlendirmesi.

		HbA1C
L1-L4 t	r değeri	0,048
	p değeri	0,675
Wards t	r değeri	-0,066
	p değeri	0,567

Hastaların kALP düzeyi DEXA değerleriyle korelasyonuna bakıldı. kALP ile L1-L4 t arasında korelasyon r değeri=0,319, p değeri=0,001; kALP ile Wards t arasında korelasyon r değeri=0,361, p değeri=0,000 olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo. 13).

Tablo. 13: Kemik ALP ile DEXA Parametreleri Arasında Korelasyon Değerlendirmesi.

		kALP
L1-L4 t	r değeri	0,319
	p değeri	**0,001**
Wards t	r değeri	0,361
	p değeri	**0,000**

Diyabet süresinin KMY üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere korelasyonuna bakıldı. Hem L1-L4 t hem de Wards t açısından anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla 0,20-0,42) (Tablo. 14).

Tablo. 14: Diyabet Süresinin Kemik Mineral Yoğunluğu Korelasyon Değerlendirilmesi.

		Diyabet Süresi
L1-L4 t	r değeri	0,146
	p değeri	0,201
Wards t	r değeri	-0,91
	p değeri	0,428

5. TARTIŞMA

DM, dünya çapında insidansı hızla artan önemli bir metabolik hastalıktır. Yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan osteoporoz ise ortalama yaşam süresinin giderek artmasıyla ciddi bir sağlık problemi olarak kendini göstermektedir. Her iki hastalık da özellikle orta yaşlı ve yaşlı popülasyonda sonuçları itibariyle morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Bundan dolayı DM ve osteoporoz ilişkisi ve altta yatan mekanizmalar halen gündemde olan bir konudur. Deneysel ve klinik çalışmalar, DM ile ilişkili kemik anormalliklerinin senil veya postmenopozal osteoporozdan kısmen de olsa farklı olduğunu bildirmektedir (72). DM'de her 2 cinsiyette ve özellikle kalçada fraktür riski artmış olup, yeni kemik oluşumu ve kemik mikromimarisindeki bozulmalar ve sonuç olarak kemik kalitesinde azalma bundan sorumlu tutulmaktadır. Fakat bu artmış fraktür riskini izah edecek patogenetik mekanizmalarla ilgili data yeterli değildir.

Analog insülinlerin KMY üzerinde etkisini belirlemek, metformin kullanan hastalarla ve diyabetik olmayan postmenopozal olgularla kıyaslamak için yaptığımız çalışmamızda; en az altı ay süreyle diyabet tedavisi için analog insülinler kullanan olguların (51 olgu) KMY'si, metformin kullanan diyabetik olguların (27 olgu) KMY'si, kontrol grubunun (24 olgu) KMY'sine göre anlamlı olarak düşük saptandı. Burada diyabetin sekonder osteoporoza neden olan önemli bir hastalık olduğunu bir kez daha göstermiş olduk. Analog insülinler ile KMY arasında daha önce literatürde çalışma olmadığından biz analog insülin kullanan dört grubun KMY açısından analizini yaptık. Farklı analog insülin kullanan gruplar arasında KMY açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Dolayısıyla farklı dahi olsa analog insülinlerin KMY üzerindeki etkilerinin benzer olduğunu düşündük. İnsülinin kemik üzerine etkileri yönüyle birçok araştırma mevcuttur. Çünkü insülinin bizzat kemik üzerinde reseptörleri tespit edilmiştir. Bu sebepten ötürü hem endojen hem de eksojen insülinlerin kemik üzerindeki etkileri merak edilmiştir. Biz de analog insülin kullanan diyabetik hastalarda insülin dozuyla, DEXA değerleri korelasyonunu değerlendirdik. Analog insülin dozu ile DEXA değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon tespit ettik. Böylece diyabette analog insülin kullanımının KMY üzerinde olumlu etki ettiğini tespit ettik.

D vitamininin kemik mineral metabolizmasında önemli bir vitamin olması sebebiyle hastalarımızın D vitamini düzeyini de değerlendirdik. D vitamini düzeyine göre gruplar 3'e ayrıldı. 20'nin altında olanlar 20-30 arasında olanlar ve 30'un üzerinde olanlar. Analog insülin kullanan grupta D vitamini düzeyi metformin kullanan ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durumu insülin kullanan diyabetik grubun daha fazla sıklıkta poliklinik kontrollerine müracaat etmelerine ve bundan dolayı D vitamini düzeyine göre replasmanlarının daha sık aralıklarla yapılmasına bağladık. Fakat çalışmamızın bu yönde eksiği hastalarımızın ne kadar sıklıkla poliklinik müracaatlarının olduğunu tespit etmedik. Fakat yine de genel varsayımımız bu yönde oldu. Başka çalışmalarla özellikle insülin kullanan grubun 25OH-D düzeyi poliklinik kontrolleriyle de ilişkisi değerlendirilerek ileri çalışmalarla gösterilmesi faydalı olacaktır.

Kemik formasyon ve rezorpsiyon markırları kemiğin yapım ve yıkımını değerlendirmede önemli göstergeçlerdir. Bu markırlar özellikle tedavi takibinde kullanılan parametrelerdir. Biz hastalarımızda hem kemik yıkımını hem de kemik yapımını değerlendirmek üzere idrarda DPD ve kALP düzeylerini değerlendirdik. Gruplar arasında idrar DPD düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Dolayısıyla kemik yıkımı parametresi olarak DPD'nin diyabette osteoporoz tanısında kullanılabilecek bir parametre olmadığı kanısına vardık. Gruplar arasında kALP düzeyinin diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu tespit ettik. Dolayısıyla kemik yapım parametresi olarak kALP'nin KMY'yi değerlendirmede kullanılabileceği sonucuna vardık. Yine diyabete bağlı osteoporozu kemik yıkımından ziyade, kemik yapımının azalmasına bağladık.

Diyabette kan glukoz düzeyinin kontrol altında tutulması ve metabolik kontrolün sağlanmasıyla KMY arasındaki ilişki merak edilen bir konudur. Çünkü diyabetteki esas problem kan glukoz düzeyindeki bozukluktur. Biz de bu sebepten kan glukoz düzeyinin özellikle KMY üzerindeki etkilerini merak ederek çalışmamızda glisemik kontrol ile KMY arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Glisemik kontrolü değerlendirmek için HbA1C'yi kullandık. HbA1C ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik.

Bu durumu KMY'nin başka faktörler tarafından etkilenebileceğine ve hasta sayımızın yetersiz olmasına bağladık.

IGF-1, GH'nin büyümeyi teşvik edici etkisinde anahtar medyatördür. IGF-1 vücuttaki birçok dokuda kemikte, özellikle de başlıca kaynağı olan karaciğerde üretilmektedir. IGF-1 longitudinal kemik büyümesinde, iskelet matürasyonunda, pik kemik kütlesinde ve erişkinde kemik kütlesinin korunmasında mutlaka gerekli olduğu düşünülmektedir (131). Kemiğe böyle etkileri olması sebebiyle IGF-1 ile KMY ilişkili literatürde birçok çalışma yapılmıştır. Maor G ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada diyabetik hayvanların iskelet büyüme bölgelerinde IGF-1, IGF-1 reseptörlerinin ve insülin reseptörlerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum diyabette IGF aktivite regülasyonunun bozulduğunu ve kemiğin negatif etkilendiğini düşündürmektedir (123). Dolayısıyla hem insülinin, hem de IGF-1'in kemik üzerindeki olumlu etkilerinin diyabette azaldığı saptanmıştır. Bu mekanizma diyabette KMY'nin azalmasının sebeplerinden birisidir.

Vitamin D'nin osteoporozdaki önemi yanında günümüzde birçok sistemde tespit edilen faydaları mevcuttur. Serum kalsitriol düzeyleri özellikle menopoz sonrası düşmektedir. Bu düşük kalsitriol düzeyleri ve barsakta kalsiyum absorbsiyonuna karşı gelişen rezistans negatif kalsiyum balansı ile kemik kaybını indüklemektedir (134). Çalışmamızda 25OH-D düzeyini tüm gruplarda genel olarak düşük tespit ettik. Fakat özellikle insülin kullanan grupta 25OH-D düzeyini kontrol grubu ve metformin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösterdik. Kontrol grubunun 25OH-D düzeyi diyabetik gruba göre daha düşük olmasına rağmen KMY değerleri diyabetik grupta daha düşük saptandı. Dolayısıyla her nekadar 25OH-D düzeyi KMY üzerinde önemli bir faktör olsa da diyabetin osteoporoz için daha önemli bir risk faktörü olduğunu tespit ettik. Pekkinen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 25OH-D düzeyi düşük olan kişilerde KMY'nin düşük olduğu saptanmıştır. Ve 25OH-D replasmanının KMY için çok önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (132). Pittas ve arkadaşları, 20 yıl süresince D vitamini ve Ca alımları takip edilen 83.779 yetişkin kadından 4843 kişide diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlardır. Daha yüksek değerlerde D vitamini ve Ca alan yetişkinler, daha düşük değerlerde D vitamini ve Ca alanlara göre, Tip 2 diyabet

gelişme riskinin %33 oranında daha az olduğu bildirilmektedirler. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini azalttığı açık değildir. Bunun yanında pankreas beta hücrelerin bozukluğu ile D vitamini arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (133). Yapılan bu çalışmalar D vitamininin hem KMY hem de DM üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu açıkça göstermektedir. Dolayısıyla D vitamini düzey takibi diyabetik hastalarda önemli bir durumdur. Özellikle insülin kullanan diyabetli hastalar, oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalara göre hastalıkları konusunda daha bilinçli olup Endokrinoloji Polikliniklerimize daha sık başvurmaktadır. Dolayısıyla her başvuruda 25OH-D düzeyi değerlendirilmektedir. Böylece D vitamini replasmanı diyabet regülasyonu ve osteoporozun engellenmesi için daha kontrollü yapılmaktadır. İnsülin kullanan diyabetik hastalar dışındaki diyabetik hastaların da poliklinik kontrollerine düzenli olarak müracaat etmeleri gerektiği ve D vitamin replasmanlarının kontrollü bir şekilde yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Vitamin D diyabet gelişiminde rol oynayan pankreatik β-hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkilidir (12, 140). Bununla birlikte; vitamin D'nin β-hücre fonksiyonu ve insülin direnci üzerine olan etkileri belirsizdir. Birinci mekanizma; vitamin D eksikliğinin indüklediği PTH yüksekliğinin β-hücrelerinde insülin sentez ve sekresyonunu inhibe etmesi ve hedef hücrelerde insülin direncini tetiklemesidir (141-143). Diğer bir mekanizma ise; vitamin D'nin insülin reseptör ekspresyonunu stimüle etmesi ile glukoz transportuna insülin yanıtının artmasıdır (144, 145). Hypponen ve arkadaşları, bir yaşından itibaren 2000 IU/gün D vitamini desteği almış olanlarda Tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (117). Fuller ve arkadaşları ise D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde Tip 1 diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (130).

Ortalama yaşam süresinin uzaması ve bundan dolayı osteoporoz ve kemik kırıklarının da buna bağlı olarak artması osteoporozu önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Yine diyabet de dünyada halen yaygın görülen ve henüz kesin olarak tedavisi tespit edilememiş bir hastalıktır. Dolayısıyla diyabetin insan vücudundaki sistemlere etkileri özellikle son zamanlarda merak edilen bir konu olmuştur. Glisemik kontrol, hiperinsülinemi veya insülin eksikliği gibi diyabetteki birçok durumun birçok

sistemle ilişkileri yanında iskelet sistemi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Böylece diyabetin KMY üzerindeki etkileri de merak edilen bir konu olmuştur. Strotmeyer ve arkadaşları'nın 2979 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastalarda diyabetik olmayan gruba göre KMY'nin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (114). Bu durumu açlık insülin düzeyi, santral obezite ve VKİ gibi faktörler ile birlikte değerlendirmişlerdir. Fakat hiçbiriyle ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir. Sonuçta daha farklı mekanizmaların bu durumdan sorumlu olabileceği kanısına varıp ileri çalışmalar önermişlerdir. Her nekadar bu çalışmadaki katılımcı sayısı fazla olsa da, diyabetli katılımcılar arasında oral antidiyabetik ilaç kullanan ve henüz ilaç kullanmayan katılımcılar % 78 iken, insülin kullanan grup % 22'dir. Yani insülin kullanan grup katılımcıların az bir bölümünü oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda analog insülin kullanan katılımcılarımız diyabetik hastalarımızın %65,3'ü iken, sadece metformin kullanan grup %34,7'sini oluşturmaktaydı. Ayrıca çalışmada hastaların hangi insülin gruplarını kullandıkları konusunda herhangi bir bilgi verilmemektedir. İşte bu noktada, insülin kullanan katılımcılarımızın diyabetik hastaların daha büyük bir bölümünü oluşturması bizim çalışmamızın bir üstünlüğüdür. Ayrıca insülin gruplarında sadece Analog insülin kullanıcılarını tercih etmemiz bu grubun KMY üzerindeki etkilerini değerlendirmede bize yol göstermektedir. Yine Strotmayer ve arkadaşları (114) diyabetik hastaların kalça KMY ölçümlerinde zamanla KMY'nin azaldığını tespit etmişlerdir. Fakat bu azalma trendinin insülin kullanan grubun çıkarıldığında belirginleştiği sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla insülin kullanan grubun bu trendi bozması bizde şu kanıyı uyandırmaktadır; muhtemelen insülin KMY'yi pozitif etkilemektedir ve bundan dolayı KMY'deki azalma, insülin kullanıcılarının çıkarılması neticesinde belirginliğini artırmaktadır. İnsülinlerin KMY üzerinde anabolik etkileri olduğunu düşünmekteyiz. Biz çalışmamızda insülin kullanımında analog insülinleri şart koştuk ve diğer insülinleri kullanan hastaları çalışmamıza almadık. Fakat şunuda söylemek isteriz; biz çalışmamızda hem oral antidiyabetik ilaç kullanan hem de analog insülin kullanan diyabetik katılımcılarımızın KMY'lerinin benzer oranda düşük olduğunu saptadık. Yani diyabette insülin kullanımının KMY'ye pozitif etkileri olduğunu yapılan korelasyon istatistiksel analizi ile gözlemlesek bile, diyabetin KMY'yi başka mekanizmalarla da etkileyen sistemik bir hastalık olduğunu düşünmekteyiz. Kemik hücreleri üzerinde insülin reseptörleri bulunduğundan,

insülinlerin kemik mineral metabolizması üzerine etkileri yönüyle de birçok çalışma mevcuttur. Hem endojen hem de eksojen insülinlerin kemik mineral metabolizmasındaki etkileri değerlendirilmiştir. Özellikle insülin miktarının kemik üzerinde etkileri merak edilmiştir. Conner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada postmenopozal diyabetik olmayan olgularda açlık insülin düzeyi ile KMY değerlendirilmiş pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ve hiperinsülineminin osteojenik bir faktör olabileceğini düşünmüşlerdir (94). Dennison ve arkadaşları da insülin direncinin KMY üzerinde olumlu etkileri olabileceğine dair bir çalışma yapmışlardır. Yeni tanı, henüz tedavi almamış diyabetik olgularla normoglisemik olguları değerlendirmişlerdir. Hiperinsülinemi ve insülin direncinin KMY'ye pozitif etki ettiklerini saptamışlar ve insülinin kemik üzerine anabolik olduğunu düşünmüşlerdir. Bunu da insülinin seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyini negatif etkilemesi sonucunda artan serbest seks hormonlarının KMY'yi pozitif etkilemesine bağlamışlardır (93). Burada hem Dennison ve arkadaşları hem de Conner ve arkadaşları bizim çalışmamızdaki gibi eksojen insülin miktarı ile değil endojen insülin düzeyi ile KMY arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda daha çok endojen insülinlerin ve insülin direncinin KMY'yi olumlu etkilediği belirtilirken, biz çalışmamızda eksojen analog insülinlerin KMY'yi olumlu etkilediğini analog insülin dozu ve KMY korelasyonuyla saptadık. Böylece eksojen insülinlerin de endojen insülinler gibi SHBG ve serbest seks hormon düzeylerini etkileyebileceğini düşündük. Fugunaga ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin kullanan diyabetik hastalarda insülin dozuyla KMY arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Yine diyabetik olmayan olgularda endojen açlık insülin düzeyleri ile KMY arasında da pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Bunu insülinin osteoblast benzeri hücrelerdeki kendisine ait reseptörleri etkileyerek büyümesini stimüle etmesine bağlamışlardır (90). Bizim çalışmamızda da KMY'nin insülin dozu ile pozitif ilişkili olmasını, osteoblast benzeri hücrelerdeki insülinin kendisine ait reseptörleriyle ilişkisine bağlayabiliriz. Dolayısıyla analog insülinlerin hem SHBG'yi hem de osteoblast benzeri hücreler üzerindeki kendine ait reseptörleri etkileyerek KMY'yi olumlu etkilediklerini düşünmekteyiz. Fakat literatürde analog insülin preparatları ile bizim çalışmamızı bu yönde destekler nitelikte bir çalışma yoktur. Analog insülinler ile hem SHBG üzerindeki etkileri hem de osteoblast benzeri hücreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere geniş çaplı çalışmalar ve moleküler

çalışmalar yapılmalıdır. Postar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun insülin tedavisi (bu çalışmada insülin tipinden bahsedilmemiştir) yapılmasına karşın KMY'de azalma devam etmiştir. İnsülinin olumlu etkileri olduğu düşünülmesine rağmen buradaki farklılığın neden kaynaklandığını değerlendirmek üzere diyabetteki diğer durumları da değerlendirmişlerdir. Mesela diyabetin süresi ile KMY arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada mikrovasküler komplikasyonlarla KMY arasındaki ilişki de değerlendirilmiş ve mikrovasküler komplikasyonlar arttıkça KMY'nin azaldığı tespit edilmiştir. KMY'nin glisemik kontrol bozuldukça da azaldığı tespit edilmiştir. Ve sonuçta KMY'nin diyabetin süresi, mikrovasküler komplikasyonları ve glisemik kontrol gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Böylece diyabetik hastalarda KMY'nin sadece insülin dozu ile ilişkili olmadığı ve sekonder faktörlere de bağlı olabileceği düşünülmüştür (91). Biz çalışmamızda Postar ve arkadaşlarından farklı olarak analog insülin dozu ile KMY arasında pozitif bir korelasyon tespit ettik. Ama bizim çalışmamızda insülin dozu, diyabetin süresi, metabolik kontrol parametreleri açısından gruplarımız arasında bir fark yoktu. Dolayısıyla biz çalışmamızda insülinlerin KMY üzerine olumlu etkileri olduğu çıkarımına vardık. Weinstock ve arkadaşları (92), Reid ve arkadaşlarının (95) yaptıkları çalışmalar da yine bizim çalışmamızı bu noktada destekler niteliktedir. Pankreas insülin rezervinin azalmasının önemli bir osteopeni sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü hiperinsülinemi hem bizim çalışmamızda hem de yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda KMY'yi olumlu etkilemiştir. Her nekadar analog insülin kullanan hastalarımızın KMY ölçümleri kontrol grubuna göre düşük olsa da, insülin dozu arttıkça KMY'nin pozitif etkilendiğini tespit ettik. Yine bu durumu Verhaeghe ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da desteklemektedir. Bu çalışmada ratlara insülin infüzyonu yapılmış, insülin düzeyi artırıldıkça ratların hızlı kilo aldıklarını ve yine hiperinsülinemiyle birlikte osteoblastik aktivitenin ve mineral depolanma hızının da arttığını tespit etmişlerdir (118). İsaia ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada diyabette kemik rezorpsiyonunun azaldığı yönündeki çalışmalara zıt olarak kemik rezorpsiyonunun arttığı tespit edilmiştir (117). Biz ise çalışmamızda ne kemik rezorpsiyonunda artma ne de azalma tespit ettik.

Daha önce transgenik modeller üzerinde yapılan hiçbir çalışmada insülinin osteoblastogenesis üzerinde anabolik etkisinin olduğu gösterilmemiştir. İnsülin

reseptörü bir tirosin kinaz reseptörüdür. Sinyali insulin reseptör substrat molekülleri aracılığıyla sağlanmaktadır. IRS-1 kemik turnoverını regüle eder. IRS-2 ise kemik formasyonunda daha baskındır (124,125). Shimoaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kemik iyileşmesinin IRS-1 bozuk maymunlarda bozulduğu, kırık bölgesindeki IRS-1'in reekspresyonu ile düzeldiği de gösterilmiştir (126). Buradan insülin sinyal yolunun bozulmasıyla kemik üreten hücrelerde sekonder ve lokal olarak IGF-1 defisitinin ortaya çıktığını düşünebiliriz. Gerçekten mozaik maymunlarda insülin reseptörlerinin % 80-98 ablasyonuyla ileri derecede büyüme geriliği olduğu gösterilmiştir (127). Aynı zamanda insülin reseptörleri osteoklastlar üzerinde de bulunmaktadır. İnsülinin osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği de in vitro olarak gösterilmiştir (128).

Kemik formasyon ve rezorpsiyon markırları kemiğin yapım ve yıkım hızı hakkında güvenilir bilgiler elde etmeyi mümkün kılan göstergeçlerdir. Özellikle osteoporoz tedavisi sırasında kemiğin yapım ve yıkımı hakkında gidişatı gösteren önemli belirteçlerdir. Birçok araştırmacı KMY'yi değerlendirirken yapım ve yıkım yönlerinden de kemiğin durumunu belirlemek için bu belirteçleri çalışmışlardır. Osteoblastların sayı ve büyüklüğünde artışın KMY'yi artırdığı bilinmektedir. Dolayısıyla kemik bütünlüğünü korumada osteoblastlar da önemli rol oynamaktadır (59). Prolidaz enzimi de kollajen parçalanmasında yer alan spesifik bir enzimdir. Dolayısıyla prolidaz aktivitesi arttığı zaman kollajen yıkımının arttığına inanılmaktadır. Kemiğin kollajen içeriğinin de parçalanması sonucu KMY'nin azalabileceği düşünülmektedir. Erbağcı ve arkadaşlarının (115) yaptığı bir çalışmada diyabetik olgularda prolidaz aktivitesi değerlendirilmiştir. Prolidaz aktivitesinin diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre azaldığı tespit edilmiştir. KMY ölçümünün yapıldığı bu diyabetik hastalarda KMY'nin arttığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada DPD ölçümü de kemik rezorpsiyonu değerlendirmek üzere yapılmış ve diyabetik hastalarda diyabetik olmayan gruba göre daha düşük gözlenmiştir. Miedany ve arkadaşlarının (116) yaptığı çalışma bu durumu desteklemekle birlikte bizim çalışmamıza zıt yönde bir çalışmadır. Neticede Erbağcı ve arkadaşlarının (115) yaptıkları çalışmada Strotmayer ve arkadaşlarının (114) yaptığı çalışmadaki gibi diyabetik hastalarda KMY'nin arttığını gözlemlemişler ve bu durumu kemik

rezorpsiyonunun diyabette azalmasına bağlamışlardır. Ama Erbağcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hasta grubunu değerlendirdiğimizde hastaların tip 2 diyabetik olan premenopozal olgular olduğu belirtilmekle birlikte bu hastaların hangi ilaç grubu kullandığı belirtilmemiştir. İşte bundan dolayı bizim çalışmamıza ters bir sonuç tespit ettiklerini düşündük. Çünkü biz çalışmamızda insülin kullanmak zorunda olan ve buna binaen pankreas insülin rezervinin azaldığı, insülin direncinin olmadığı katılımcıları kullandık. Oral antidiabetik olarak metformin kullanan hastalarımız da postmenopozal olduğundan hormonal değişikliklerin de KMY'yi negatif etkileyebileceğini düşündük. Bizim çalışmamızın bu noktada zayıf tarafı hastalarımızın postmenopozal olmasıdır. Premenopozal dönem diyabetik hastalar üzerinde de bizim çalışmamıza benzer bir çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Lu-H ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabette muhtemelen proosteoblastik proteinlerin gen ekspresyonunun bozulmasına bağlı olarak matür osteoblast oluşamadığı gösterilmiştir (122). Böylece diyabette kemik formasyonunun azaldığı histolojik olarak da kanıtlanmıştır. Bouillon ve arkadaşlarının (100) diyabetik hastalarda osteoblast fonksiyonlarını değerlendirme üzerine yaptıkları çalışmada kemik matürasyonunu değerlendirmişler. Erken osteoblast markırı olan prokollajenin karboksi terminal uzantı peptidi (PICP)'nin diyabetik hastalarda değişmediğini, kemik matürasyonunun daha geç göstergesi olan kALP'nin diyabetiklerde azaldığını ve en matür osteoblast markırı olan osteokalsinin ise diyabetiklerde belirgin düzeyde azaldığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak KMY'nin DM'li hastalarda azalmasını kemik matürasyonunun bozulmasına bağlamışlardır. Ward ve arkadaşlarının (97) yaptığı streptozosin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada diyabetik ratlarda KMY'nin azaldığı tespit edilmiş. Diyabetik ratlarda kemik yapım göstergeçlerinden osteokalsin çalışılmış ve osteokalsin düzeyinin azaldığı tespit edilmiş, DM'li olgular ile DM olmayan olgularda kemik rezorpsiyon markırı olan üriner DPD düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Diyabetik ratlarda idrar kalsiyum atılımı ve serum kalsiyum düzeyi de değerlendirilen çalışmada serum kalsiyum düzeyinin normokalsemik olmasına rağmen, idrar kalsiyum atılımının arttığı tespit edilmiş. Bu haliyle diyabetteki osteoporozun hiperkalsiüri ile ilişkili olduğu düşünülmüş. Kemik yapımının diyabette bozulduğu kanısına varılmıştır. Yine Kemink ve arkadaşlarının (98) yaptığı başka bir diyabette osteopeniyi değerlendirmek üzere yapılan çalışmada KMY'nin azalmasıyla, ALP ve osteokalsin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir.

Kemik rezorpsiyon markırlarından üriner kalsiyum ekskresyonu ve N-telopeptid düzeyleri çalışılmış. Diyabetik ve diyabetik olmayan grupta kemik rezorpsiyon markırları yönünden fark gözlenmemiş. Böylece diyabette kemik yapımının bozulduğunu KMY'nin azaldığını göstermişlerdir**.** Neticede diyabette KMY'nin azalmasını kemiğin yıkımından çok yapımının azalmasına bağlamışlardır. Bouillon, Ward, Kemink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Biz de çalışmamızda kemik yapım markırı olarak çalıştığımız kALP düzeyinin diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, KMY azaldıkça kALP düzeyinin de anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Kemik rezorpsiyon markırı olarak idrarda DPD çalıştık ve gruplar arasında diğer çalışmalar gibi bir fark gözlemedik. Dolayısıyla diğer çalışmalarla birlikte bizim çalışmamızda da DM'de osteoblast fonksiyonunun azaldığını, kemik rezorpsiyonundan çok kemik yapımının azalmasıyla KMY'nin azaldığını düşündük. Burada şunu da belirtmek gerekir ki kemik rezorpsiyon markırları zaten osteoporoz tedavisi sürecinde takipte kullanılan parametrelerdir (129). Dolayısıyla kemik rezorpsiyon markırlarının tanıda değerlendirilmesinden ziyade osteoporoz tedavisi sürecinde takipte kullanılması gerektiğini biz de çalışmamızla göstermiş olduk. Ayrıca kemik yapım göstergeçlerinin de diyabetik hastalarda KMY'yi değerlendirmede rutin olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızın bu noktada eksiği hastalarımızı takibe almamamızdır. Diyabetik hastalarda kemik yapım ve yıkım göstergeçlerinin hastaların takibinde zamanla nasıl değiştiğini gösteren çalışmalar yapılması daha iyi sonuçlar verecektir.

Diyabetes Mellitus'un kronik komplikasyonlarıyla KMY'yi değerlendirmek üzere birtakım çalışmalar yapılmıştır. Kayath ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 90 diyabetik olguda %34'ünde osteopeni tespit edilmiştir (102). Osteopeni tespit edilen diyabetik bireylerde retinopati ve nöropati gibi kronik komplikasyonların da daha çok olduğu tespit edilmiş. Bu haliyle osteopeni daha çok kronik komplikasyonlara bağlanmıştır. Torrez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 94 diyabetik olguda % 19 olguda osteoporoz tespit edilmiştir (119). Yine bu çalışmada da kronik mikrovasküler komplikasyonların diyabetik osteopeni oluşumunda kritik nokta olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda 78 diyabetik olgu mevcuttu. % 61.5 olguda osteopeni,

% 26,9'unda osteoporoz mevcuttu. Sonuç olarak diyabetik olgularımızın önemli bir bölümünde KMY'de düşüklük saptadık. Bizim çalışmamızın bu noktada eksikliği kronik komplikasyonların hastalarımızda değerlendirilmemesidir. Fakat bu çalışmalar diyabette osteopeni ve osteoporoz gelişimi yönünde çalışmamıza destek niteliğinde çalışmalardır.

Diyabetin süresiyle de KMY arasında bir ilişki olup olmadığı sorusu, DM'nin zamanla ortaya çıkan mikro ve makrovasküler kronik komplikasyonlarının iskelet sistemi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği varsayımıyla, akla gelmektedir. Nitekim bununla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Postar ve arkadaşlarının (91) yaptığı 7 yıl süren ve diyabetik mikrovasküler komplikasyonların yılda bir kez kontrol edildiği bir çalışmada diyabet süresi KMY'yi negatif olarak etkilemiştir. Bunu DM'nin mikrovasküler hasar yapması ve bunun sonucunda kemiğin de bu durumdan etkilenmesine bağlamışlardır. Özellikle diyabetik retinopati gibi mikrovasküler komplikasyon bulunan olgularda KMY'de azalmanın kaçınılmaz olduğu tespitinde bulunmuşlardır. Ve böylece DM'de mikrovasküler hasar arttıkça, kemiğinde bu durumdan negatif olarak etkilendiği sonucu saptanmıştır. Kayath ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada osteopenik diyabetlilerde diyabet süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (102). Yine bu çalışmada da kronik mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte KMY'nin azaldığı gösterilmiştir. Wakasugi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da diyabet süresi ile KMY arasında ters bir ilişki saptanmıştır ve diyabetin KMY'yi etkileyen bir hastalık olduğu tespit edilmiştir (103). Bu çalışmada diyabetik hastalarda, zaman geçtikçe pankreas bezinden insülin üretiminin ve sekresyonunun azalması ana sebepler olarak gösterilmiştir. Biz çalışmamızda her ne kadar diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı KMY düşüklüğü tespit etsek de, diyabet süresi ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Bu durumu çalışmamızdaki hastaların diyabet süre farklılığının anlamlı düzeyde olmamasına, katılımcılarımızın farklı dozlarda insülin kullanmalarına (insülinin de KMY'yi etkileyen bir faktör olması sebebiyle) ve çalışma süresinin kısa olmasına bağladık. İnsülin dozları açısından benzer gruplar ile çalışma yapılarak diyabet süresiyle KMY arasında daha net ilişkiler tespit edilebilir. İnsülin dozları benzer oranda olan ve diyabet süreleri daha değişken bir hasta

popülasyonunda kronik komplikasyonlar da değerlendirilerek daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Diyabette hipergliseminin kontrol altına alınması durumunda komplikasyonların azaldığı bilinen bir gerçektir. Çünkü hiperglisemi AGE'yi artırmaktadır. AGE de kendine ait reseptörleri üzerinden kemiğe negatif etki etmektedir. Ayrıca hiperglisemi hiperkalsiüri ile birlikte KMY'de bozulmaya neden olabilmektedir (73). Dolayısıyla diyabette gliseminin kontrol altında tutulması ve metabolik kontrolün sağlanmasıyla KMY arasındaki bağlantı merak edilerek birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmaların bazılarında KMY ile HbA1C arasında korelasyon tespit edilmezken, bazı çalışmalarda da ters korelasyon tespit edilmiştir. Kemink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HbA1C ile KMY arasında korelasyon tespit edilmemiştir (98). Hui ve arkadaşlarının (107) yaptığı bir başka çalışmada da 4 yıl süreyle takip edilen diyabetik hastalarda HbA1C ile KMY arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bu çalışmada HbA1C'nin diyabetli hastalarda azalmasına yani glisemik kontrol sağlanmasına rağmen KMY'de düzelme tespit edilememiştir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi her ne kadar hipergliseminin KMY'yi negatif etkilediği gösterilmiş olsa da KMY'nin sadece glisemik kontrolle ilişkili olmadığını diyabetteki başka metabolik anormalliklerle de ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Gunczler ve arkadaşlarının (99), Ersoy ve arkadaşlarının (104) ve Wakasugi ve arkadaşlarının (103) yaptığı çalışmalarda da KMY ile HbA1C arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Biz de çalışmamızda bu çalışmalarda olduğu gibi HbA1C ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Glisemik kontrol elbette diyabetin tedavisinde önemli bir durumdur. Fakat hem bu çalışmalar hem de bizim çalışmamız glisemik kontrolün KMY metabolizması üzerinde tek etkili faktör olmadığını göstermektedir. Tabii ki bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdan farklı sonuçları olan çalışmalar da mevcuttur. Valerio ve arkadaşlarının 27 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HbA1C ile KMY arasında negatif bir korelasyon tespit etmişler ve glisemik kontrolün osteopeniyi azaltacağı kanısına varmışlardır (105). Yine Heap ve arkadaşlarının 55 diyabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmada HbA1C ve KMY ters ilişkili olarak bulunmuştur (106). Bu durumu artmış serum glukoz düzeyinin kemik matrixine kalsiyum alımını engellemesine bağlamışlardır. Nitekim bu durum Balint ve arkadaşları (130) tarafından da

gösterilmiştir. Osteoblastik hücre kültürünün glisemik düzeyi artırıldığında osteoblastik hücrelere Ca uptake'inin azaldığını göstermişlerdir. Dolayısıyla metabolik glisemik kontrolün osteopeniyi azalttığı kanısına varılmıştır. Lettgen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da bu durumu desteklemektedir (101). Follak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabette kemik iyileşmesinin glisemik kontrolle ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Kötü kontrollü diyabeti olan ratlarda ciddi mineralizasyon defekti belirlenmiştir (108). Follak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir hayvan deneyinde kemik kırığı sonrası histomorfometrik ölçümlerle kemik iyileşmesi değerlendirilmiş ve glisemik kontrolü bozuk olan denek diyabetli ratlarda kemik iyileşmesinin geciktiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak diyabette kemik iyileşmesinin glisemik kontrolla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (109). Bu çalışma histolojik ve metabolik olarak değerlendirilen bir çalışma olması ve deneklerin çevresel ve birçok faktör yönünden aynı özelliklere sahip olması nedeniyle değerli bir çalışmadır. Postar ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada diyabetik ve insülin kullanan hastaların 3 ayda bir elde edilen HbA1C verilerinin ortalaması değerlendirmeye alınmıştır. 7 yıllık takip sonrasında hastalarda HbA1C regülasyonuyla KMY'de düzelmenin belirgin olduğu saptanmıştır. Biz çalışmamızda hastaların fiziksel aktiviteleri, genetik özellikleri, diyet durumu ve hormonal durumları gibi KMY ile ilişkili olduğu bilinen çevresel bazı özelliklerini kontrol altına alamadığımızdan ve çalışmamızın süresi yetersiz olduğundan glisemik kontrolün KMY ile ilişkisini net olarak değerlendiremediğimizi düşündük. Çalışmamızda HbA1C ve KMY arasında korelasyon tespit etmememize rağmen metabolik kontrolün daha iyi olması uzun dönemde kemiğin anatomofonksiyonel yapısına yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (91). DM'nin kemiğin mineral içeriğinden ziyade başka özelliklerini özellikle de kollajen dokusunu etkileyebileceği düşünülerek birçok çalışma da yapılmıştır. Vashishth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DM'de Tip 1 kollajen gibi çeşitli kemik proteinlerinin nonenzimatik glikozilasyonunun kemik kalitesinin bozulmasına sebep olduğu gösterilmiş ve KMY'den bağımsız olarak kemik kırık riskinin artabileceği kanısına varmışlardır (77). Öte yandan Schwartz ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada bir AGE olan üriner pentosidin düzeyinin kemik kırıkları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Pentosidin düzeylerinin diabetik olgulardaki artmış fraktür riskinde rolü olabileceğini göstermişlerdir (111). Ayrıca Yamaguchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

osteoblastlar ve yağ hücreleri tarafından sekrete edilen osteokalsin ve adiponektinin de kemik, glukoz/yağ metabolizması arası etkileşimde rol oynayabileceği bildirilmektedir (112). Özellikle kemik kırıklarının KMY'den bağımsız kemiğin kollajen yapısıyla ilişkili olduğu çıkarımına varmışlardır. Tip 1 DM'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada da, glisemik kontrolün artmış fraktür prevalansı ile ilişkili olduğu, bunun yanında KMY ile lişkili olmadığı rapor edilmiştir (81). Sonuç olarak bu yayınlar metabolik kontrol bozukluğunun KMY'den bağımsız olarak kemik gücüne olumsuz etkisi olabileceğini göstermişlerdir. Fakat tüm bu çalışmalarda genel kanı ve bizim kanımız KMY'nin diyabetik hastalarda sadece glisemik kontrolle değil, pik kemik kütlesi, genetik faktörler, hormonal faktörler, diyet, fiziksel aktivite ve çevresel etmenlerle de ilişkili olduğudur. Her ne kadar çalışmamızda HbA1C ile KMY arasında ilişki olmamasına karşın diğer çalışmalarla birlikte değerlendirdiğimizde glisemik kontrolün önemli olduğu ve iyi glisemik kontrolle osteoporozun yavaşlatılabileceğini kemik kırıklarının azaltılabileceğini belirtmek isteriz. Ayrıca HbA1C üç aylık dönemi gösteren bir kriterdir. HbA1C ile ilişkinin çok değişken olmasının bir sebebi olarak da, HbA1C'nin yalnızca üç aylık metabolik kontrolün göstergesi olmasıdır. Fakat yıllara yayılan dönemde hastaların tüm HbA1C ortalamaları alınarak istatistiksel analiz yapılmasının daha anlamlı sonuçlar çıkaracağını düşünmekteyiz. Dolayısıyla HbA1C ortalamaları hastaların uzun dönemde metabolik glisemik kontrolünün ne durumda olduğunu bize gösterecektir. Böylece hem kronik komplikasyonlarla-HbA1C hem de KMY-HbA1C ilişkileri bize daha gerçek sonuçlar verecektir. Fakat bu tarz çalışmalar uzun döneme yayılan ve sonuçlarının uzun dönemde elde edilebileceği çalışmalardır. Bizim çalışmamız bu şekilde dizayn edilmediği için bu noktada yeterli veri elde edemedik. Çünkü hastalarımızın HbA1C değerini sadece bir kez alarak istatistiksel olarak değerlendirdik. HbA1C ortalamaları alınarak daha geniş çaplı, uzun döneme yayılan çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

Her nekadar diyabetik olgularda KMY değişkenlik gösterse de, kemik kırıkları bazı çalışmalarla da gösterildiği üzere sadece KMY'deki bozukluktan değil, kemik sağlığını etkileyen başka mekanizmalarla da meydana gelebilmektedir. Örneğin diyabette insülin kullanımı direk veya indirek olarak farklı mekanizmalarla (hiperinsülinizme sekonder hiperandrojenizm, artmış hepatik IGF-1 üretimi ve IGF

Bağlayıcı Protein-1 azalmasına bağlı IGF-1 biyoyararlılığının artması v.b) kemik sağlığını etkileyebilir. Diyabette kemik kırığının durumunu değerlendirmek üzere Spanheimer RG'nin yaptığı çalışmada diyabeti olmayan farelerin kosta kartilajlarına streptozosin ile indüklenen diyabetik farelerin serumu inkübe edildiğinde fibroblastlar tarafından kollajen üretiminin azaldığı tespit edilmiştir (120). Dolayısıyla diyabetli serumda bulunan bir takım maddelerin kemiğin kollajen miktar ve yapısını negatif etkilediği düşünülmüştür. Funk ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da streptozosin ile uyarılarak DM oluşturulan farelerde kemik kırıklarının diyabetik grupta, non-diyabetik gruba göre daha geç iyileştiği gösterilmiştir (121). Bu çalışmada diyabeyik farelerdeki yeni kemik oluşumundaki eksikliğin mekanizmasının açıklanması için RNAz koruma deneyleri gerçekleştirilmiştir. Böylece kodlayan genin mRNA seviyeleri ölçülerek, hangi kemik veya stromal bağ dokusu matrix proteinleri olduğu belirlenmiştir. Kemiğe spesifik matrix proteini olan osteokalsin düzeyinin diyabetik hayvanlarda belirgin derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Kollajen Tip 1 mRNA düzeyinin diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre belirgin düzeyde düşük olduğu da tespit edilmiştir. Dolayısıyla diyabette kemiğin mineral içeriğinden ziyade bağ dokusunun da etkilendiği de gösterilmiştir. Ward ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DM'nin ratlarda nonosmotik hiperkalsiüriye sebep olduğu ve bunun sonucunda negatif kalsiyum balansının oluştuğu tespit edilmiştir (97). Böylece kemiğin mineral bütünlüğünün bozulduğunu ve diyabette hiperkalsiüriye bağlı olarak kemik kırık riskinin artabileceği sonucuna varmışlardır. Tüm bu bulgular DM ile ilgili metabolik bozuklukların, KMY'yi ve kemiğin bağ dokusunu etkilediğini göstermektedir. Dolayısıyla kemiğin bütünlüğünü sağlamak için hem KMY hem de kemiğin bağ dokusunun korunması gerekmektedir. AGE'lerin özellikle kemiğin bağ dokusunu etkilemesi glisemik kontrolün önemini göstermektedir. Nitekim Follak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da glisemik kontrolü iyi olan hayvanlarda kırık iyileşmesi daha iyi bulunmuştur (108). Biz çalışmamızda metabolik glisemik kontrol ile KMY arasında ilişki tespit etmedik. Bununla birlikte diyabetik gruplarımızda KMY'yi düşük saptadık. Elbette bu da kırık oluşumu için bir risk faktörüdür. Bu durumda KMY'si düşük olan olgularda kırık riskinin artabileceği akla gelebilir. Fakat yukarıda da bahsedildiği gibi kemiğin bütünlüğünün sadece KMY tarafından sağlanmamasından dolayı kırık riskini

belirlemede bağ dokusu göstergeçleri, AGE'ler gibi birçok parametre de değerlendirmeye alınmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, Analog insülinlerin kemik dokusu üzerinde anabolik etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Dolayısıyla yoğun insülin tedavisiyle hem diyabet kontrol altına alınabilir hem de kemik koruması sağlanabilir. Ayrıca insülin dozu artırıldıkça KMY de artmaktadır.

Burada bir kez daha diyabetin önemli bir sekonder osteoporoz sebebi olabileceğini düşündük. Böylece diyabetik hastalarda KMY yakından takip edilerek tedavi erken dönemde düzenlenmelidir.

D vitamini KMY üzerinde önemli bir vitamindir. Dolayısıyla diyabetik hastalarda D vitamini düzeyi normalin üst sınırında tutulmalıdır. Özellikle insülin kullanan hastalarımızın kontrollere sık geldiklerini ve böylece D vitamini düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik. Polikliniklerimizde çalışan hekimlerin D vitamini bilincinin iyi olduğunu gördük. İnsülin kullanan diyabetik hastalar dışındaki diyabetik hastaların da poliklinik kontrollerine düzenli olarak müracaat etmeleri konusunda uyarılmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

Diyabetik hastalarda KMY'yi değerlendirirken kemik yapım göstergeçlerinin, kemik yıkım göstergeçlerine göre daha üstün olduğunu tespit ettik. Dolayısıyla kemik yapım parametresi olarak kALP'nin KMY'yi değerlendirmede kullanılabileceği sonucuna vardık. Diyabette KMY'nin azalmasını kemik yıkımından ziyade kemik yapımının bozulmasına bağladık. Dolayısıyla diyabetik hastalarda KMY'yi değerlendirmede daha çok kemik yapım markırlarının kullanılmasının uygun olacağı kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. WHO Consultation - Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999 staff.ncl.ac.uk.
2. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Osteoporosis, Williams Textbook of Endocrinology 12. Edition. 2002:2768-2786.
3. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. Postgrad Med J, 2002;78:526-532.
4. Brown SA, Sharless JL. Osteoporosis: An Under-appreciated Complication of Diabetes. American Diabetes Association Web Page. Clinical Diabetes 2004;22:10-20.
5. Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. Osteoporos Int. 1999;9:2–8.
6. Shilbayeh S. Prevalence of Osteoporosis and Its Reproductive Risk Factors Among Jordanian Women: A Cross-Sectional Study. Osteoporos Int. 2003;14:929–40.
7. Navarro RMC, Saavedra SP, Pablos VP, Sablón GN, Miguel RE, Castro MR, et al. Lifestyle, Socioeconomic Status and Morbidity In Postmenopausal Women With Grade II and III Obesity. Endocrinol Nutr. 2009;56:227–32.
8. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY. "Long-term Risk of Incident Vertebral Fractures" JAMA. 2007;298:2761–7.
9. Al-Anazi AF, Qureshi VF, Javaid K. and Qureshi S. Preventive Effects of Phytoestrogens Against Postmenopausal Osteoporosis As Compared To The Available Therapeutic Choices: An Overview. J Nat Sci Biol Med. 2011; 22: 154–163.
10. Fogarty P, O'Beirne B, Casey C. Epidemiology of The Most Frequent Diseases In The European A-Symptomatic Post-Menopausal Women. Is There Any Difference Between Ireland and The Rest of Europe? Maturitas. 2005;52:3–6.
11. Murrillo UA, Delezé HM, Aguirre E, Villa A, Calva J, Cons F, et al. Osteoporosis In Mexican Postmenopausal Women. Magnitude of The Problem. Multicenter Study. Ginecol Obstet Mex. 1999;67:227–33.
12. Raspe A, Matthis C, Domarus U, Scheidt NC, Abendroth K, Reisinger W, et al. Current Musculoskeletal Symptoms In Peri and Postmenopausal Women: Results of a Multicenter Population Epidemiological Study. The EVOS Study Group. Soz Praventive med. 1994;39:379–86.

13. Beral V. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: Collaborative Reanalysis of Data From 51 Epidemiological Studies of 52,705 Women With Breast Cancer and 108,411 Women Without Breast Cancer. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. The Lancet. 1997;350:1047–59.
14. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of Parathyroid Hormone 1-34 On Fractures and Bone Mineral Density In Postmenopausal Women With Osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344:1434–41.
15. Gaja A, Zmrzlík P, Gajová B. Contribution To The Social Importance and The Epidemiology of Osteoporosis. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med. 1993;135:13–5.
16. Maalouf G, Salem S, Sandid M, Attallah P, Eid J, Saliba N, et al. Bone Mineral Density of The Lebanese Reference Population. Osteoporos Int. 2000;11:756–64.
17. Nitzan KD, Chinich A, Ifrah A, Merom D, Green MS. Correlates of Osteoporosis Among Jewish and Arab Women Aged 45-74 In Israel: National Women's Health Interview Survey. J Gend Specif Med. 2003;6:17–23.
18. Werner P, Olchovsky D, Vered I. Osteoporosis Health-Related Behavior Among Healthy Peri-Menopausal and Post-Menopausal Israeli Jewish and Arab Women. Aging Clin Exp Res. 2005;17:100–7.
19. Sidibe EH. Menopause In Africa. Ann Endocrinol Paris 2005;66:105–7.
20. Sallam H, Galal AF, Rashed A. Menopause In Egypt: Past and Present Perspectives. Climacteric. 2006;9:421–9.
21. Noreh J, Sekadde KC, Karanja JG, Thagana NG. Median Age At Menopause In A Rural Population of Western Kenya. East Afr Med J. 1997;74:634–8.
22. Hamdi KI, Aydin S, Gemalmaz A, Aktürk Z, Yaman H, Bozdemir N, et al. Habitual Tea Drinking and Bone Mineral Density In Postmenopausal Turkish Women: Investigation of Prevalence of Postmenopausal Osteoporosis In Turkey IPPOT Study Int J Vitam Nutr Res. 2007;77:389–97.
23. Gur A, Sarac AJ, Nas K, Cevik R. The Relationship Between Educational Level and Bone Mineral Density In Postmenopausal Women. BMC Fam Pract. 2004;5:18.
24. Gulbahar S, Sahin E, Baydar M, Bircan C, Kizil R, Manisali M, et al. Hypermobility Syndrome Increases The Risk For Low Bone Mass. Clin Rheumatol. 2006;25:511–4.

25. Huang KE. Menopause Perspectives and Treatment of Asian Women. Semin Reprod Med. 2010;28:396–403.
26. Keramat A, Patwardhan B, Larijani B, Chopra A, Mithal A, Chakravarty D, et al. The Assessment of Osteoporosis Risk Factors In Iranian Women Compared With Indian Women. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:28.
27. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-Analysis of How Well Measures of Bone Mineral Density Predict Occurrence of Osteoporotic Fractures. BMJ 1996;312:1254–9.
28. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A Unitary Model For Involutional Osteoporosis: Estrogen Deficiency Causes Both Type I and Type II Osteoporosis In Postmenopausal Women and Contributes To Bone Loss In Aging Men. J Bone Miner Res 1998; 13:763-33.
29. Harvey NC, Javaid K, Bishop N, Kennedy S, et al. Maternal Vitamin D Osteoporosis Study, Study Protocol For A Randomized Controlled Trial. 2012,Feb 7, Doi:10.1186/1745-6215-13-13.
30. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, Cooper C: Neonatal Bone Mass: Influence of Parental Birthweight, Maternal Smoking, Body Composition, and Activity During Pregnancy. J Bone Miner Res JID 2001;16:1694-1703.
31. Cooper C, Walker-Bone K, Arden N, et al. Novel Insights Into The Pathogenesis of Osteoporosis: The Role of Intrauterine Programming. Rheumatology 2000;39:1312–15.
32. Jones G, Nguyen T, Sambrook P, et al. Progressive Loss of Bone From The Femoral Neck In Elderly People: Longitudinal Findings From The Dubbo Osteoporosis Epidemiological Study. BMJ 1994;309:691–5.
33. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, et al. Castrated Men Exhibit Bone Loss: Effect of Calcitonin Treatment On Biochemical Indices of Bone Remodelling. J Clin Endocrinol Metab 989;69:523–7.
34. Anderson FH, Francis RM, Selby PL, et al. Sex Hormones and Osteoporosis In Men. Calcif Tissue Int 1998;62:185–8.

35. Amin S, Yuquing Z, Clark T, et al. Association of Hypogonadism and Oestradiol Levels With Bone Mineral Density In Elderly Men From The Framingham Study. Ann Intern Med 2000;133:951–63.
36. Barrett CE, Mueller JE, Muhlen DG, et al. Low Levels of Oestradiol Are Associated With Vertebral Fractures In Older Men, But Not Women: The Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:219–23.
37. Falahati NA, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Relative Contributions of Testosterone and Oestrogen In Regulating Bone Reorption and Formation In Normal Men. J Clin Invest 2000;106:1553–60.
38. Baillie SP, Davison CE, Johnson FJ, et al. Pathogenesis of Vertebral Crush Fractures In Men. Age Ageing 1992;21:139–41.
39. Caplan GA, Scane AC, Francis RM. Pathogenesis of Vertebral Crush Fractures In Women. J R Soc Med 1994;87:200–2.
40. Cooper C, Mitchell M, Wickham C. Rheumatoid Arthritis, Corticosteroid Therapy and The Risk of Hip Fracture. Ann Rheum Dis 1995;54:49–52.
41. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. For The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk Factors For Hip Fracture In White Women. N Engl J Med 1995;332:767–73.
42. Dargent MP, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-Related Factors and Risk of Hip Fracture: The Epidos Prospective Study. Lancet 1996;348:145–9.
43. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, et al. Prediction of Osteoporotic Fractures By Postural Instability and Bone Density. BMJ 1993;307:1111–15.
44. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Predictors of Hip Fractures In Elderly Men. J Bone Miner Res 1995;10:1900–7.
45. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al. Risk Factors For Falls As A Cause of Hip Fracture In Women. The Northeast Hip Fracture Study Group. N Engl J Med 1991;324:1326–31.
46. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide To Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
47. Kanis JA. On Behalf of The World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis At The Primary Health Care Level. 2008 Technical Report. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Center; 2008.

48. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The Diagnosis of Osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994;9:1137-41.
49. International Society For Clinical Densitometry Official Positions. Www.İscd.Org. Updated 2007. Accessed July 2008.
50. Garnero P, Delmas PD. Biochemical Markers of Bone Turnover In Osteoporosis. In: Marcus M, Feldman D, Kelsey J Eds. Osteoporosis. 2nd Ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001;2:459-477.
51. Young VR, Erdman JW, King JC, Allen LH, Atkinson SA, Dwyer JT, et al. Standing Committee On The Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes For Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press. 1997:71-145.
52. Gün K, Sarıdoğan M. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Uzun Dönem Bifosfonat Kullanımı Ve Görülebilen Yan Etkiler,Www.Turkosteoporozdergisi.Org, 2010;16:66-71.
53. Söker M, Haspolat K, Malignensi Hiperkalsemisi Ve Bifosfonatlar. Dicle Tıp Dergisi 2002;29:1-2.
54. Ertekin FH, Onbaşı KT, Yaradanakul S, Öner C. Postmenapozal Osteoporozda Etidronat Ve Alendronat Tedavisinin Karşılaştırılması. 1999,244:125-137.
55. Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. Ibandronate: A Clinical Pharmacological and Pharmacokinetic Update. J Clin Pharmacol. 2004;44:951–965.
56. Frampton JE, Perry CM. Ibandronate: A Review of Its Use In The Management of Postmenopausal Osteoporosis. Drugs. 2008;68:2683–2707.
57. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S. Once-Monthly Oral Ibandronate In Postmenopausal Osteoporosis: Translation and Updated Review. Clin Ther. 2009;31:1497–1510.
58. Bozbey I, Yalçın AP, Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Stronsiyum Ranelat 2009, 243:149-155.
59. Akyol Y, Atmaca A, Durmuş D, Ulus Y, Tander B, Alaylı G. Şiddetli Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Teriparatid Tedavisinin Ağrı, Yaşam Kalitesi, Depresyon Ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi: Erken Dönem Sonuçlar, Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2011;57:134-8.

60. Erenus M, Yoldemir T. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi: Serm'ler, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2009;23:53-61.
61. Borman P, Bodur H, Eser F, Bingöl S. Ankilozan Spondilitli Erkek Osteoporozlu Hastalara Nazal Kalsitonin Tedavisinin Etkisi, Ön Çalışma, Osteoporoz Dünyasından 2007;13:67-9.
62. Karatay S, Yıldırım K, Şenel K, Osteoporozlu İki Kız Kardeşte Kalsitonin İle Gelişen Allerjik Rinit: Olgu Sunum, Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;512:69-7.
63. American Diyabetes Association. Diagnosis and Classification of Diyabetes Mellitus. Diyabetes Care 2010 Jan, 33:62-69.
64. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The Changing World Demography of Type 2 Diyabetes. Diyabetes Metab Res Rev. 2003; 19:3-7.
65. Wild S, Roglic G, Green A, Sıcree R, King H. Global Prevalance of Diabetes. Diabetes Care, 2004;27:1047-1053.
66. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. Diabetes Care 1998;21:1414-1431.
67. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Epidemiology Study. Population-Based Study of Diabetes and Related Risk Characteristics of Turkey. Results of The Turkish Diabetes Care 2002;25:1551–1556.
68. Satman İ ve Diyabet Çalışma Grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite Ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II TURDEP-II Antalya-32. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Sözlü Sunumu.
69. American Diabetes Association. Standards of Medical Care In Diabetes. Diabetes Care 2012; 35:11-63.
70. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2009; 15-19, 20-22, 119-124.
71. Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide Increase In Incidence of Type 1 Diabetes - The Analysis of The Data On Published Incidence Trends. Diabetologia 1999;42:1395-1403.
72. Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, Nuti R. Mechanisms of Impaired Bone Strength In Type 1 and 2 Diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:683-90.

73. Vestergaard P. Discrepancies In Bone Mineral Density and Fracture Risk In Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes--A Meta-Analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44.
74. Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis In Men With Diabetes Mellitus. J Osteoporos 2011;2011:651867.
75. De Paula FJ, Horowitz MC, Rosen CJ. Novel Insights Into The Relationship Between Diabetes and Osteoporosis. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:622-30.
76. Saito M, Marumo K. Collagen Cross-Links As A Determinant of Bone Quality: A Possible Explanation For Bone Fragility In Aging, Osteoporosis, and Diabetes Mellitus. Osteoporos Int 2010;21:195-214.
77. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP . Influence of Nonenzymatic Glycation On Biomechanical Properties of Cortical Bone. Bone 2001;28:195-201.
78. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Pentosidine and Increased Fracture Risk In Older Adults With Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2380-6.
79. Abdalwahed SA, Azhar S, Sulaiman S, Ahmad HMA, Subramaniam K, Sahib MN. Osteoporosis and Type 2 Diabetes Mellitus: What Do We Know, and What We Can Do?. 2012;6:435–448.
80. Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone Metabolism and Fracture Risk In Type2 Diabetes Mellitus. Endocr J 2011;58:613-24.
81. Neumann T, Sämann A, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M et al. Glycaemic Control İs Positively Associated With Prevalent Fractures But Not With Bone Mineral Density In Patients With Type 1 Diabetes. Diabet Med 2011;28:872-5.
82. Mccabe LR. Understanding The Pathology and Mechanisms of Type I Diabetic Bone Loss. J Cell Biochem 2007;102:1343-57.
83. Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, Paul Chubb SA, Kamber N, Prince RL et al. A Five-Year Prospective Study of Bone Mineral Density In Men and Women With Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. Acta Diabetol 2012 Apr;49(2):153-8.

84. Van Daele PL, Stolk RP , Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A et al. Bone Density In Non-İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus. The Rotterdam Study. Ann Intern Med 1995;122:409-14.
85. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ et al. Study of Osteoporotic Features Research Group. Older Women With Diabetes Have An Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:32-8.
86. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture Risk In Type 2 Diabetes: Update of A Population-Based Study. J Bone Miner Res 2008;23:1334-42.
87. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P et al. Body Mass Index As A Predictor of Fracture Risk: A Meta-Analysis. Osteoporosis Int 2005;16:1330-8.
88. Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F. Prevalence of Osteoporosis and Vertebral Fractures In Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes Mellitus and Their Relationship With Duration of The Disease and Chronic Complications. J Diabetes Complications 2011;25:216-21.
89. Li H, Cui R, Cai H, Wu G, Lv Z, Sheng C, et al. The Effect of Thiazolidinediones On Bone Mineral Density In Chinese Older Patients With Type 2 Diabetes. J Bone Miner Metab 2010;28:77-81.
90. Fukunaga Y, Minamikawa J, Inoue D, and Koshiyama H. Does İnsulin Use İncrease Bone Mineral Density In Patients With Non-İnsulin Dependent Diabetes Mellitus? Arch Intern Med 1997;157: 2668–69.
91. Campos PMM, Lopez IPJ, Escobar JF, Serrano PMD, Cervigon GA, Intensive Insulin Therapy and Bone Mineral Density In Type 1 Diabetes Mellitus: A Prospective Study, Osteoporos Int 2000;11:455–59.
92. Weinstock RS, Goland RS, Shane E, Clemens TL, Lindsay R, and Bilezikian JP. Bone Mineral Density In Women With Type II Diabetes Mellitus. J Bone Miner Res 1989;4: 97–101.
93. Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, Craighead S, Phillips DIW, Cooper C. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Increased Axial Bone Density In Men and

Women From The Hertfordshire Cohort Study: Evidence For An Indirect Effect of Insulin Resistance? Diabetologia 2004;47:1963-68.

94. Barrett CE, Kritz SD. Does Hyperinsulinemia Preserve Bone? Diabetes Care 1996;19:1388–92.
95. Reid IR, Evans MC, Cooper GJS, Ames RW, Stapleton J. Circulating Insulin Levels Are Related To Bone Density In Normal Postmenopausal Women. Am J Physiol Endocrinol Metab 1993;265:655–59.
96. Cornish J,Callon KE, Reid IR. Insulin Increases Histomorphometric Indices of Bone Formation In Vivo. Calciftissue Int. 1996;59:492-95.
97. Ward DT, Yau SK, Mee AP, Mawer EB, Miller CA, Garland HO, Riccardi D. Functional, Molecular, and Biochemical Characterization of Streptozotocin-Induced Diabetes. J Am Soc Nephrol 2001;12:779–90.
98. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Prevalence and Aspects of Pathophysiology. J Endocrinol Invest 2000;23:295–303.
99. Gunczler P, Lanes R, Paz MV, Martins R, Esaa S, Colmenares V, Weisinger JR. Decreased Lumbar Spine Bone Mass and Low Bone Turnover In Children and Adolescents With Insulin Dependent Diabetes Mellitus Followed Longitudinally. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11:413–19.
100. Bouillon R, Bex M, Van HE, et al. Influence of Age, Sex and Insulin On Osteoblast Function: Osteoblast Dysfunction In Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1194–202.
101. Lettgen B, Hauffa B, Mohlmann C, Jeken C, Reiners C. Bone Mineral Density In Children and Adolescents With Juvenile Diabetes: Selective Measurement of Bone Mineral Density of Trabecular and Cortical Bone Using Peripheral Quantitative Computed Tomography. Horm Res 1995;43:173-75.
102. Kayath MJ, Dib SA, Vieiaa JG. Prevalence and Magnitude of Osteopenia Associated With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. J Diabetes Complications 1994;8: 97–104.
103. Wakasugi M, Wakao R,Tawata M, Bone Mineral Density Measured By Dual Energy X-Ray Absorptiometry In Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Bone. 1993;14:29-33.

104. Ersoy B, Goksen D, Darcan S, Mavi E, Ozturk C. Evaluation of Bone Mineral Density In Children With Diabetes Mellitus. Indian J Pediatr 1999;66:375–79.
105. Valerio G, Del PA, Esposito DPA, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The Lumbar Bone Mineral Density Is Affected By Long-Term Poor Metabolic Control In Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. Horm Res 2002;58:266–72.
106. Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer MLJ. Alterations In Bone Characteristics Associated With Glycemic Control In Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. J Pediatr 2004;144: 56–62.
107. Hui SL, Epstein S, Johnston CC. A Prospective Study of Bone Mass In Patients With Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:74–80.
108. Follak N, Kloting L, Wolf E, Merk H. Delayed Remodeling In The Early Period of Fracture Healing In Spontaneously Diabetic BB/OK Rats Depending On The Diabetic Metabolic State. Histol Histopathol 2004;19: 473–86.
109. Follak N, Kloting I, and Merk H. Influence of Diabetic Metabolic State On Fracture Healing In Spontaneously Diabetic Rats. Diabetes Metab Res Rev 2005;21: 288–96.
110. Vestergaard P. Discrepancies In Bone Mineral Density and Fracture Risk In Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes, A Meta-Analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44.
111. Schwartz AV, Garnero P , Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Pentosidine and Increased Fracture Risk In Older Adults With Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2380-6.
112. Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone Metabolism and Fracture Risk In Type2 Diabetes Mellitus. Endocr J 2011;58:613-24.
113. Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis In Men With Diabetes Mellitus. J Osteoporos 2011;2011:651867.
114. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, et al. For The Health ABC Study. Diabetes Is Associated Independently of Body Composition With BMD and Bone Volume In Older White and Black Men and Women: The Health, Aging, and Body Composition Study. J Bone Miner Res 2004;19:1084–91.

115. Erbagci AB, Araz M, Erbagci A, Tarakcioglu M, and Namiduru ES. Serum Prolidase Activity As A Marker of Osteoporosis In Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Biochem 2002;35:263–68.
116. Miedany YM, Gaafary S, Baddini MA. Osteoporosis In Older Adults With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Is It Sex Related? Clin Exp Rheumatol 1999;17:561–67.
117. Isaia GC, Ardissone P, Stefano M, Ferrari D, Martina V, Porta M, et al. Bone Metabolism In Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Diabetol 1999;36:35–38.
118. Verhaeghe J, Suiker AM, Visser WJ, Van HE, Van BR, Bouillon R. The Effects of Systemic Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I and Growth Hormone On Bone Growth and Turnover In Spontaneously Diabetic BB Rats. J Endocrinol 1992;143:485–92.
119. Munoz TM, Jo DE, Escobar JNF, Lo PIJ, Luna JD. Bone Mineral Density Measured By Dual X-Ray Absorptiometry In Spanish Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Calcif Tissue Int 1996;58:316–19.
120. Spanheimer RG. Correlation Between Decreased Collagen Production In Diabetic Animals and In Cells Exposed To Diabetic Serum: Response To Insulin. Matrix 1992;12:101–7.
121. Funk JR, Hale JR, Carmines D, Gooch HL, and Hurwitz SR. Biomechanical Evaluation of Early Fracture Healing In Normal and Diabetic Rats. J Orthop Res 2000;18:126–132.
122. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes Interferes With The Bone Formation By Affecting The Expression of Transcription Factors That Regulate Osteoblast Differentiation. Endocrinology 2003;144:346–52.
123. Maor G, Karnieli E. The Insulin-Sensitive Glucose Transporter GLUT4 Is Involved In Early Bone Growth In Control and Diabetic Mice, But Is Regulated Through The Insulin-Like Growth Factor I Receptor. Endocrinology 1999;140:1841–51.
124. Ogata N, Chikazu D, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Azuma Y, et al. Insulin Receptor Substrate-1 In Osteoblast Is Indispensable For Maintaining Bone Turnover. J Clin Invest 2000;105:935–43.

125. Akune T, Ogata N, Hoshi K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al. Insulin Receptor Substrate-2 Maintains Predominance of Anabolic Function Over Catabolic Function of Osteoblasts. J Cell Biol 2002;159:147–156.
126. Shimoaka T, Kamekura S, Chikuda H, Hoshi K, Chung U, Akune T, et al. Impairment of Bone Healing By Insulin Receptor Substrate-1 Deficiency. J Biol Chem 2004;279:15314–22.
127. Kitamura T, Kitamura Y, Nakae J, Giordano A, Cinti S, Kahn CR, et al. Mosaic Analysis of İnsulin Receptor Function. J Clin Invest 2004;113:209–19.
128. Thomas DM, Udagawa N, Hards DK, Quinn JM, Moseley JM, Findlay DM, et al. Insulin Receptor Expression In Primary and Cultured Osteoclast-Like Cells. Bone 1998;23:181–86.
129. Akı S, Gülbaba RG, Eskiyurt N. Postmenopozal Osteoporozda Alendronat Tedavisinin Kemik Yoğunluğu Ve Kemik Belirteçleri Üzerine Olan Etkisi. Osteoporoz Dünyasından 2002;8:27-33.
130. Balint E, Szabo P, Marshall CF, Sprague SM. Glucose-Induced Inhibition of In Vitro Bone Mineralization. Bone 2001;28:21-28.
131. Vandenput L, Sjögren K, Svensson J, Ohlsson C. The Role of IGF-1 For Fracture Risk In Men. Frontiers In Endocrinology. Doi: 10.3389/Fendo.2012.00051.
132. Pekkinen M, Viljakainen H, Saarnio E, Lamberg AC, Makitie O. Vitamin D Is A Major Determinant of Bone Mineral Density At School Age. Plosone 7(7): E40090. Doi:10.1371/Journal.Pone.0040090.
133. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE et al. Vitamin D and Calcium İntake In Relation To Type 2 Diabetes In Women. Diabetes Care 2006; 29: 650-656.
134. Karadavut K.İ, Başaran A, Çakçı A. Osteoporoz Tedavisinde Vitamin D'nin Yeri. Turkish Journal of Geriatrics. Geriatri 2002;5(3):115-122.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Analog İnsülinler İle Tedavi Edilen Diyabetes Mellitus' lu Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Dr. Levent KORKMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 28.11.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 28.11.2012

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 19.12.2012

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Habib BİLEN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof .Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Zülal ÖZKURT

Jüri üyesi : Prof. Dr. Abdulmecit KANTARCI

Jüri üyesi : Doç. Dr. Habib BİLEN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK-2012
ERZURUM