T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA KAN ŞEKERİ REGÜLASYONUNUN KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİNDEN OSTEOKALSİN, KEMİK SPESİFİK ALKALEN FOSFATAZ, TİP I KOLLAJEN C TERMİNAL TELOPEPTİD ÇAPRAZ BAĞLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Burçak Karadeniz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA KAN ŞEKERİ REGÜLASYONUNUN KEMİK DÖNGÜ BELİRTEÇLERİNDEN OSTEOKALSİN, KEMİK SPESİFİK ALKALEN FOSFATAZ, TİP I KOLLAJEN C TERMİNAL TELOPEPTİD ÇAPRAZ BAĞLARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. Burçak Karadeniz

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet Engin Atay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında değerli katkı ve görüşlerinden dolayı tez danışmanım hastanemiz iç hastalıkları kliniği idari sorumlusu Doç. Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Uzmanlık eğitim sürecime sağladığı değerli katkı ve çalışma ortamlarından dolayı hastanemiz iç hastalıkları kliniği eğitim sorumlusu Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bana her zaman yol gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Elif YORULMAZ'a ve Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e

Mesleki tecrübelerini paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen başasistanlarım Uzm. Dr. Aytekin GÜVEN'e ve Uzm. Dr. Can DAVUTOĞLU'na,

İntörnlükten sonra asistanlık sürecimde de aynı hastanede çalışma şansı bulduğum klinik yaklaşım bilgi ve birikimini aktaran Uzm.Dr.Alper Çağrı KARCI'ya,

Nöbetlerimde ve poliklinik çalışma şartlarında beni sabırla dinleyen ve destekleyen uzmanlarım Uzm. Dr. Özcan SÖNMEZ'e ve Uzm. Dr. Erdal GÜNDOĞAN'a

Kendileri ile birlikte çalışmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim iç hastalıkları kliniği asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Son olarak bütün eğitim hayatım boyunca benden maddi manevi desteğini esirgemeyen sevgili aileme,

Teşekkür ederim.

Dr. Burçak KARADENİZ

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Tanımı ve Tanısı 3

2.1.2. Epidemiyoloji 4

2.1.3. Sınıflandırma 4

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 5

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 6

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 7

2.1.3.4. Diğer Özel Tip Diyabetler 7

2.1.4. Diabetes Mellitus Taraması 7

2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları 8

2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 9

1. Kardiyovasküler Hastalıklar 9

2. Serebrovasküler Hastalıklar 10

3. Periferik Arter Hastalığı 10

2.1.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 11

1. Diyabetik Nefropati 11

2. Diyabetik Retinopati 12

3. Diyabetik Nöropati 12

2.1.6. Diabetes Mellitusun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 13

2.1.6.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar 13

2.1.6.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar 14

2.1.6.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri 15

2.1.6.4. İnsülinomimetik İlaçlar……15
2.1.6.5. Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri.....16
2.1.6.6. İnsülin Tedavisi……16
2.2. OSTEOPOROZ.....17
2.2.1. Tarihçesi……..... 17
2.2.2. Tanımı ve Tanısı..... 17
2.2.3. Epidemiyoloji..... 18
2.2.4. Risk Faktörleri..... 18
2.2.5. Patofizyoloji 19
2.2.6. Sınıflandırma..... …20
2.2.6.1. Primer Osteoporoz..... 20
2.2.6.2. Sekonder Osteoporoz 20
2.2.6.3. Diğer Osteoporoz Tipleri 22
2.2.7. Osteoporozun Klinik Bulguları 23
2.2.8. Osteoporoz Taraması..... 23
2.2.9. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Tekniklerinin Özellikleri..... 25
2.2.10. Kemik Mineral Yoğunluğu Sonuçlarının Yorumlanması 26
2.2.11. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri 27
2.2.11.1 Kemik Yapım Belirteçleri 28
2.2.11.2 Kemik Yıkım Belirteçleri..... 29
2.2.12. Osteoporoz Tedavisi.....29
2.2.12.1 Osteoporoz Nonfarmakolojik Tedavisi…….....29
2.2.12.2 Osteoporoz Farmakolojik Tedavisi …….....30
2.2.13. Osteoporoz ve Diabetes Mellitus.....33
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ..... 49
6. KAYNAKLAR..... 56
7. ÖZGEÇMİŞ.....62
8. EKLER.....63
8.1.Etik Kurul Karar Formu.....63

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. ADA 2019 Diyabet Kılavuzuna Göre Diabetes Mellitus Sınıflandırılması…….....5

Tablo 2. Asemptomatik Yetişkinlerde Diyabet veya Prediyabet Tarama Kriterleri.....8

Tablo 3. Nöropati Sınıflandırması.....13

Tablo 4. İnsülin Tedavisi Endikasyonları.....16

Tablo 5. Osteoporoza Yönelik Risk Faktörleri.....18

Tablo 6. Kemik Kütlesini Azaltabilen Medikal Terapi Örnekleri.....19

Tablo 7. Sekonder Osteoporoz Yapan Nedenler…….....21

Tablo 8. WHO Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz.....26

Tablo 9. AACE 2016 Kılavuzuna Göre Postmenapozal Kadınlarda Osteoporoz Tanısı.....27

Tablo 10. Kemik Döngü Belirteçleri.....27

Tablo 11. Hipergliseminin kemik metabolizması kemik dokusu üzerine muhtemel etkileri...34

Tablo 12. Grupların Yaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması.....37

Tablo 13. Grupların Diyabet Süresi, Eğitim Durumları, Sigara ve Alkol Kullanımının Karşılaştırılması.....37

Tablo 14. Grupların Kilo Açısından Karşılaştırılması.....38

Tablo 15. Grupların Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması.....38

Tablo 16. Grupların Lipid Profili, Hemogram Parametreleri..... 41

Tablo 17. Grupların Kemik Döngü Belirteçlerinin Karşılaştırılması.....42

Tablo 18. Grupların Diyabet Tedavileri ve Kemik Dansitometrelerinin Karşılaştırılması..... 43

Tablo 19. Grupların 6.ay ve başlangıç bazı parametrelerinin fark ortalamaları.....44

Tablo 20. Bazı ilaç kullanımlarına göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....46

Tablo 21. Bazı ilaç kullanımlarına göre kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsin başlangıç değerlerininin karşılaştırılması.....46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAEC: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AFSSAPS: Fransız Sağlık Ürünleri Güvenliği Ajansı

APG: Açlık plazma glukozu

Ark.: Arkadaşları

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BMI: Vücut kütle indeksi

CTX: Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diabetes mellitus

DPA: Dual foton absorpsiyometri

DXA: Dual enerji x -ray absorpsiyometri

EMA: Avrupa İlaç Kurumu

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FRAX: Kırık riski değerlendirme anketi

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFCC: Uluslararası Klinik Biyokimya ve Tıbbi Laboratuvar Federasyonu

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IOF: Uluslarası Osteoporoz Vakfı

KMD: Kemik Mineral Dansitometresi

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adult (Yetişkinlerde Latent Otoimmun Diyabet)

MODY: Maturity Onset Diabetes of Young (Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti)

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

NOF: Ulusal Osteoporoz Vakfı

NTX: Tip I kollajen N terminal telopeptid çapraz bağları

OAD: Oral antidiyabetik

OC: Osteokalsin

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PICP: Serum prokollajen tip 1 karboksil terminal propeptid

PINP: Serum prokollajen tip 1 amino terminal propeptid

PPAR-γ: Peroxisome proliferator-activated receptor-γ

PTHrP: Paratiroid hormon ilişkili peptid

QTC: Kantitatif bilgisayarlı tomografi

RA: Radyografik absorpsiyometri

SD: Standart sapma

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SEXA: Single enerji x -ray absorpsiyometri

SPA: Single foton absorpsiyometri

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması

USPSTF: Amerikan Koruyucu Servisler Görev Gücü

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Giriş ve amaç: Diabetes mellitus (DM) sıklığı ülkemizde ve dünyada alarm verici hızda artmakta iken bu hasta grubu osteoporoz gibi kronik hastalıklara daha sık oranda maruz kalmaktadır. Osteokalsin (OC), tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (CTX) ve kemik spesifik alkalen fosfataz; osteoporoz tanısında yeni kuşak markerlar olarak günümüzde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Amacımız, tip 2 diyabetik popülasyonda glisemik kontrol ile osteoporoz indirekt olarak gösteren kemik metabolizma belirteçleri olan osteokalsin, CTX, kemik spesifik alkalen fosfataz ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine Nisan 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran 80 diabetes mellituslu hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların fizik muayene bulguları, demografik özellikleri ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hemogram ve biyokimyasal parametreleri 12 saat açlıktan sonra çalışıldı. Hastalar kan şekeri regülasyonuna göre HbA1c <7 ve HbA1c ≥7 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Osteokalsin ve CTX elisa methodu ile ölçüldü. Kemik spesifik alkalen fosfataz ise clia methodu ile ölçüldü. Kemik dansitometre ölçümü DMS marka 2016 model stratos DR ile yapıldı ve hastaların T skorları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda grup 2 (HbA1c ≥7)'nin başlangıç osteokalsin ortalamaları grup 1 (HbA1c <7)'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,002). Grupların 6.ay osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,880) ancak grupların 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.004, p=0.011). Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,013, p=0,029). Grupların başlangıç ve 6.ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.323, p=0.490). Grupların başlangıç ve 6.ay CTX ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) ancak grupların 6.ay CTX ortalamaları başlangıç CTX ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.0001, p=0.0001). Metformin kullanan grubun osteokalsin ortalamaları metformin+ DPP4 inh başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,02), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grupların kemik dansitometreleri T skorları sonuç dağılımları arasında farklılık gözlenmemiştir (p=0,357).

Sonuç: Bu çalışmada kemik dansitometreleri T skorları sonuç dağılımları arasında farklılık gözlenmemesine rağmen tip 2 DM'li hastalarda kan şekeri regülasyonu göstergesi olan HbA1c düzeyi farklı olan gruplarda osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri farklılık göstermiştir. Kötü glisemik kontrolü olan grupta başlangıç osteokalsin seviyesi düşük ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyi ise kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmıştır. CTX düzeyi gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Daha geniş ölçekli homojen hasta gruplarında yapılacak olan ve daha uzun takip süreli çalışmalarla daha anlamlı bir sonuca varacağımızı düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: CTX, diabetes mellitus, kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin

ABSTRACT

Aim: The frequency of diabetes mellitus (DM) is increasing in an alarming rate, and these patients exposed to chronical disorders. Osteocalcin (OC), type I collagen C terminal telopeptide cross-links (CTX) and bone specific alkaline phosphatase are new markers of osteoporosis. Our aim is to examine the relation of glycemic control and indirect markers of osteoporosis like osteocalcin, CTX and bone specific alkaline phosphatase in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods: A total of 80 diagnosed type 2 DM patients were enrolled to the study who applied to the Internal Medicine Policlinic of the University of Health Sciences, Bağcılar Training and Research Hospital between April 2018 and April 2019. Physical examination findings, demographic characteristics and drugs that were currently used of the patients were recorded. Hemogram and biochemical parameters were studied after fasting 12 hours. Patients were divided into two groups according to blood glucose regulation as HbA1c <7 and HbA1c ≥7. Osteocalcin and CTX were examined by elisa method. Bone specific alkaline phosphatase was examined by clia method. Bone densitometry was performed on the 2016 model stratos DR device of DMS brand and T scores of the patients were recorded.

Results: In our study, the baseline osteocalcin level of group 2 (HbA1c ≥7) was significantly lower than group 1 (HbA1c <7) ($p = 0.002$). There was no statistically significant difference between the 6th month osteocalcin averages ($p = 0,880$) in both groups, but the 6th month mean osteocalcin levels were significantly higher than the mean osteocalcin levels of the groups ($p = 0.004$, $p = 0.011$). The baseline and the 6th month averages of bone specific alkaline phosphatase were significantly higher in group 2 than group 1 ($p = 0.013$, $p = 0.029$). No statistically significant difference was observed between the baseline and 6th month bone specific alkaline phosphatase level of the groups ($p = 0.323$, $p = 0.490$). There was no statistically significant difference between the baseline CTX and 6th month CTX values of the groups ($p > 0.05$), but the 6th month CTX level of the groups were significantly higher than the baseline CTX ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$). The average osteocalcin of the metformin group was significantly higher than the mean osteocalcin of metformin + DPP4 inh ($p = 0.02$), but no statistically significant difference was observed between the other groups ($p > 0.05$). In addition, there was no difference between the results of the bone densitometry T scores of the groups ($p = 0.357$).

Conclusion: In this study, although no difference was observed between the results of bone densitometry T scores, osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase levels were different in the groups with different levels of HbA1c, a marker of blood glucose regulation, in patients with type 2 DM. In the group with poor glycemic control, initial osteocalcin level was low and bone specific alkaline phosphatase level was found to be higher than in the control group. CTX levels did not differ between the groups. We believe that we will reach a more meaningful result with larger scale and longer follow-up studies.

Key words: CTX, diabetes mellitus, bone spesific alkaline phosphatase**,** osteocalcin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet prevalansı, diyabet ilişkili ölümler ve diyabet nedeniyle yapılan sağlık harcamaları dünya genelinde artmaya devam etmektedir (1). Ülkemizde de 1998'de yapılan TURDEP-1 ile karşılaştırıldığında, 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmıştır. TURDEP-2'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüş olup, 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (2) .

Majör bir toplumsal sağlık sorunu olan osteoporoz, kırık riskini ve buna bağlı olarak da erken sakatlık ve ölüm oranını önemli ölçüde arttırmaktadır. Türkiye'de yaşlı nüfus giderek artmakta ve dolayısıyla osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır (3). Osteoporoz, yılda 700.000 vertebra ve 300.000'i kalça olmak üzere 850.000 vertebra dışı yıllık 1.5 milyondan fazla fraktürden sorumludur (4). Türkiye'de 2010 yılında yapılmış olan FRAKTÜRK araştırmasında, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde ise osteoporoz saptanmıştır (3).

Diabetes mellitusun; osteoporoz, metabolik kemik hastalıkları, minimal travmalı kırıklar, geriatrik hastalarda düşme de dahil olmak üzere diğer kemikle ilgili hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (5). Günümüzde çoğu zaman birlikte kullanılan çok sayıda antidiyabetik ilaç grubumuz mevcut olup; ilaçların kemik metabolizması ve kırık riski üzerindeki etkileri ihmal edilmemelidir (6).

Osteokalsin, en bol miktarda kemik matriksinde bulunan kollajen olmayan proteindir (7). Olgun osteoblastlar tarafından eksprese edildikten sonra hidroksiapatite kuvvetlice bağlanıp kemik matriksinde depolanan, dolaşım içine salınan kemik oluşumunun yararlı bir belirtecidir (8). CTX, komşu kollajen molekülleri arasında oluşan çapraz bağlar olup kemik tip 1 kollajeninin stabilize etmekte ve sağlamlaştırmaktadır (9). Serumdaki karboksi-terminal kollajen çapraz bağ ölçümü antirezorptif tedavinin etkinliğini değerlendirmekte fayda sağlamaktadır (10). Uluslarası Osteoporoz Vakfı (IOF) ve Uluslararası Klinik Biyokimya ve Tıbbi Laboratuvar Federasyonu (IFCC) Kemik Belirteci Standartları Çalışma Grubu; kanda CTX'i fraktür risk tahmini ve osteoporoz tedavisinin izlenmesi için referans kemik döngü belirteci olarak tanımlanmıştır (11). Kemik spesifik alkalen fosfataz, insanlarda bulunan üç alkalen fosfataz izoenziminden biri olup; osteoid minerilazyon sürecine dahil olan osteoblast ürünüdür (12). Bu belirteçlerin tayini ile kemikteki rezorpsiyon ya da formasyon durumu hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir (13).

Diyabetik popülasyonda gerek ileri yaş gibi demografik etkenler gerekse ilaçların kemik dansitesi üzerine negatif etkisi nedeniyle osteoporoz sıklığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Biz bu çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda bakılan HbA1c ile değerlendirilen glisemik kontrolün ve hastaların almakta oldukları antidiyabetik tedavinin kemik metabolizma belirteçleri olan osteokalsin, CTX, kemik spesifik alkalen fosfataz üzerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı ve Tanısı

Diabetes mellitus (DM) ilk olarak milattan 1500 yıl önce Mısır'da fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış ve milattan 200 yıl sonra Areateus tarafından hastalığa diabetes ismi verilmiştir (14).

DM, pankreasın yeterli insülin üretemediği ya da insülinin etkili bir şekilde kullanılamadığı ciddi ve kronik bir hastalıktır. DM'nin her türü, vücudun birçok yerinde komplikasyonlara yol açabilir ayrıca erken ölüm riskini arttırabilir (15).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2019 DM Tanı Kriterleri

1 En az 8 saatlik açlıktan sonra venöz plazma glukoz seviyesinin, 126 mg/dl'ye (7.0 mmol/L) eşit veya yüksek saptanması
2 Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün belirlediği standartlara göre yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye (11,1 mmol/L) eşit veya yüksek olması
3 HbA1c ≥ % 6.5 (48 mmol/mol) [HbA1c testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı [National Glycohemoglobin Standardization Programı (NGSP) ile sertifikalandırılmış Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına Diabetes Control and Complications Trial (DCTT)'na göre standardize edilmiş bir yöntemle çalışılmalıdır.]
4 Hiperglisemiye özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak, günün herhangi bir zamanında rastgele ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl' ye (11.1 mmol/L) eşit veya yüksek olması

Bu dört kriterden herhangi birinin bulunması durumunda diabetes mellitus tanısı konur. Fakat hastada semptomlar belirgin olmadığı durumlarda ölçümlerin tekrarlanması önerilir (16).

WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2006 yılı uzlaşı raporunda ise bozulmuş açlık glukozu tanımını 110-125 mg/dl olarak benimsenmiştir (17). ADA 2019 diyabet kılavuzuna göre; bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose), açlık plazma glukozunun (APG) 100 mg/dl (5.6 mmol/L) ve 125 mg/dl (6.9 mmol/L) arasında olmasıdır (16).

ADA 2019 diyabet kılavuzuna göre; bozulmuş glukoz toleransı (IGT, impaired glucose tolerance), 75 gram OGTT ile yapılan testte 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dl (7.8 mmol/L) ve 199 mg/dl (11.0 mmol/L) arasında olmasıdır (16).

ADA 2019 diyabet kılavuzu prediyabeti; bozulmuş açlık glukozunun, bozulmuş glukoz toleransının ya da HbA1c'nin %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) olması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu gruba giren bireylerde tip 2 diyabet açısından belirgin derecede artmış risk bulunmaktadır (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diabetes mellitus dokuzuncu majör ölüm sebebidir (18). 2012 yılında 1,5 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur. Yüksek kan şekeri; 2,2 milyon kişinin ölümüyle sonuçlanan, kardiyovasküler ve diğer hastalıkların komplikasyonlarından da sorumludur. Toplam 3.7 milyon ölüm, kan şekeri seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (15).

Diabetes mellitus; popülasyondaki artış, yaşam süresinin uzaması ve her yaştaki diabet prevalansındaki artış sebebiyle son birkaç on yılda giderek artmaktadır (15). Son otuz yılda küresel olarak hasta sayısı dört kat artmıştır (18). WHO'ya göre, diyabet prevalansı 1980'de % 4.7 iken 2014 yılında % 8.5'a yükselmiştir ve 18 yaşın üzerindeki 422 milyon kişinin 2014 yılında diyabetli olduğu tahmin edilmektedir (15). Dünya genelinde 11 yetişkinden biri diyabetli olup; %90'ı tip 2 diabetes mellitustur (18). Diyabetli kişilerin dünya genelinde en fazla güneydoğu Asya ve batı Pasifik bölgelerinde yaşadığı tahmin edilmektedir (15). 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans çalışmasına göre (TURDEP-II), ülkemizde 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabet mellitus tanılıdır. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları birbirine yakındır (%45 ve %55). Diyabet sıklığında kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiş olup erkeklerde kadınlardan hafifçe daha düşük bulunmuştur. Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazla saptanmıştır (2).

2.1.3. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında yer alan dört klinik tipten üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus) primer diyabet; diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (17). Sınıflandırma, tedavinin belirlenmesinde önemlidir ancak bazı kişiler tanı anında tip 1 veya tip 2 diyabetin olduğu şeklinde açık bir şekilde sınıflandırılamayabilir. Başlangıçta tüm yaş gruplarında diyabet tipini ayırt etmede zorluklar ortaya çıkabilse de, doğru tanı zamanla daha belirgin hale gelmektedir (19).

Tablo 1: ADA 2019 Diyabet Kılavuzuna Göre Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Tip 1 DM	• Otoimmünitenin sebep olduğu beta hücre hasarı kaynaklı genellikle mutlak insülin yetersizliği mevcuttur.
Tip 2 DM	• İlerleyici insülin sekresyon bozukluğuna bağlı oluşur. Sıklıkla arka planda insülin direnci vardır.
Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	• Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ortaya çıkan ve gebelik öncesi diyabetin olmadığı açıkça gösterilmiş olmalıdır.
Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Tipleri	• Beta hücre fonksiyonlarının genetik defektine bağlı (monogenik diyabet formları-MODY formları) insülinin etkisindeki genetik defektler • Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Endokrinopatiler • İlaç veya kimyasal ajanlar • İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Enfeksiyonlar

2.1.3.1.Tip 1 Diabetes Mellitus

Mutlak insülin eksikliği ile seyreden tip 1 DM hastalarının %90 kadarında otoimmun β-hücre yıkımı mevcut olup; otoimmünite genetik yatkınlığı olan kişilerde virüsler, toksinler, emosyenel stres gibi çevresel faktörlerin etkisiyle tetiklenir. Hastaların %10 kadarında da nonotoimmün β-hücre yıkımı söz konusudur (17). Beta hücre dekstrüksiyon hızı infantlarda ve çocuklarda hızlı; yetişkinlerde yavaş olmak üzere oldukça değişkendir (16). İmmün aracılı tip 1 diyabette; adacık hücresi otoantikorları (ICA) ve glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GAD65), insülin, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 β ve ZnT8 bir ya da birkaçı pozitif saptanabilir (16). HLA-DR/DQ allelleri de hastalık için predispozan ya da koruyucu olabilir (16).

Hastalık genellikle 30 yaşından önce başlamaktadır. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere üç pik görülmekle birlikte; son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen latent otoimmün diyabet (LADA) formu da, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (17).

Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar (17). Klinik olarak akut başladığından tanı esnasında HbA1c'de yükseklik saptanmayabileceğinden; tip 1 diyabet tanısında HbA1c'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır (17).

Tip 1 diabetes mellitus hastaları hashimoto tiroiditi, graves hastalığı, addison hastalığı çölyak, vitiligo, otoimmün hepatit, miyastenia gravis, pernisyöz anemi gibi otoimmün hastalıklara da eğilimlidirler (16).

2.1.3.2.Tip 2 Diabetes Mellitus

Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90-95'ini tip 2 diyabet oluşturmaktadır (20). Diyabetin bu formunda rölatif insülin eksikliği ve insülin rezistansı vardır (16).

İnsülin direnci, hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukozun hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaması durumudur. Özellikle kas ve yağ dokusu olmak üzere periferik dokularda insülin etkisi yetersizdir (17). İnsülin direnci, kilo verme ve veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile iyileşebilir ancak nadiren normale döner (16).

Kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin pankreastan salgılanamaz. Glukoz yapımı karaciğerde aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapım artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontrinsüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur (17).

Tip 2 DM sıklıkla yıllarca teşhis edilemez çünkü hiperglisemi, yavaş gelişmekte ve daha erken aşamalarda hastanın klasik diyabet semptomlarını fark etmesi için yeterince şiddetli değildir. Bununla birlikte, tanı konmamış hastalar bile makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon geliştirme riski altındadır (16).

Diyabetik ketoasidoz nadiren tip 2 diyabette kendiliğinden ortaya çıkar. DKA görüldüğü zaman genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığın stresiyle ya da kortikosteroidler, atipik antipsikotikler gibi spesifik ilaçların kullanımıyla ortaya çıkar (16).

2.1.3.3.Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik sırasında saptanan değişik derecelerde glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Hem anne hem de fetus için olumsuz olaylarla ilişkilidir. Sıklığı dünyada gittikçe artmaktadır (21). Fizyopatolojisinde gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık vardır (17).

Genellikle asemptomatik bir durumdur. Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlama riski mevcuttur (17). Genellikle gebelikten sonra düzelse de hastalar dislipidemi, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 DM gibi riskler taşımaktadır. Uzun vadeli riskler nedeniyle postpartum glukoz taraması tüm sağlık sistemleri tarafından önerilmektedir (22). Riskli kadınlarda ilk prenatal vizitte GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı araştırılmalıdır (17).

2.1.3.4. Diğer Özel Tip Diyabetler

Genetik bozukluklar, ilaç kullanımı ve çeşitli metabolik hastalıkların sonucu ortaya çıkan diyabet diğer özel tip diyabetler grubunda değerlendirilir. Monogenik diyabet sendromları (neonatal diyabet ve MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis ve pankreatit) ve glukokortikoid, HIV / AIDS'in tedavisi sırasında ya da organ nakli sonrası kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkan diyabet diğer özel tip diyabetler grubuna örnek olarak verilebilir (16).

Transplantasyonla ilişkili diyabette; stabil immunosupresif tedaviye geçildiği ve akut infeksiyonun olmadığı durumda hiperglisemi taraması yapılmalıdır. Tanı testi olarak OGTT tercih edilmelidir (17).

MODY (maturity on set diabetes of the young) şüphesi olan hastalar genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan normal kiloda ve insülin direnci olmayan, pankreas rezervi iyi fakat defektin insülin sekresyonunda olduğu hastalardır. Tip 1 DM şüphesi varsa oto antikor bakılarak ayırıcı tanı yapılabilir. MODY vakalarında oto antikorlar negatiftir (17).

2.1.4.Diabetes Mellitus Taraması

Diabetes mellitusu taramanın klinik kullanılabilirliği ve maliyet etkin olduğu hiçbir zaman ispatlanamamıştır ancak semptomlardan önce hastalık yıllarca barındırılabileceğinden ADA 45 yaşından sonra her üç yılda bir tarama önermiştir (23).

Tablo 2. Asemptomatik Yetişkinlerde Diyabet veya Prediyabet Tarama Kriterleri (16)

1. Yüksek kilolu hastalarda ya da obez (≥25 kg/m2 ya da>23 kg/m2 Asya kökenli Amerikalılarda) hastalarda ek risk faktörleri olanların hepsinde test yapılmalıdır. - Birinci derece akrabalarında diyabet olanlar - Yüksek riskli etnik gruplardan gelenler (Afrikalı Amerikalılar, Latin, Amerikan yerlisi, Asya kökenli Amerikalı, Pasifik adalılar) - Kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar - Hipertansiyonu olanlar (≥ 140/90 mmHg ya da tedavi altında olanlar) - HDL kolesterol seviyesi <35 mg/dl (0.90 mmol/L) ve veya trigliserid seviyesi >250 mg/dl (2.82 mmol/L) - Polikistik over sendromlu kadınlar - Fiziksel inaktivite - İnsülin rezistans ile birlikte bulunan diğer klinik durumlar (örneğin; ciddi obezite, akantozis nigrikans)
2. Daha önce prediyabet (HbA1c ≥ 5.7% BAG veya BGT) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
3. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.
4. Diğer bütün hastalar için tarama 45 yaşında başlamalıdır.
5. Sonuçlar normal ise tarama minimum 3 yıllık aralar ile tekrarlanmalıdır. (İlk sonuçlara ve risk durumuna bağlı olarak daha sık test yapılması düşünülebilir.)

2.1.5.Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları çeşitli organ sistemlerini tutmakta olup; komplikasyonlar morbidite ve mortaliteden sorumludur. Kronik komplikasyon riski hipergliseminin süresi ile doğrudan ilişkilidir ve komplikasyonlar genellikle hastalığın ikinci dekadında ortaya çıkmaktadır. Uzun bir asemptomatik dönemi olduğundan Tip 2 diyabetli pek çok hastada komplikasyonlar tanı anında tespit edilebilmektedir (24). Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir; kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar şeklinde iki gruba ayrılabilir (25).

- **Akut komplikasyonlar:**
  - Diyabetik ketoasidoz
  - Hiperosmolar non-ketotik koma
  - Laktik asidoz koması
  - Hipoglisemi koması

- **Kronik komplikasyonlar**

1)Makrovasküler komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2)Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite sebebi olup diyabetin maliyetini doğrudan ya da dolaylı olarak arttırmaktadırlar. Diyabetli hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (17). Framingam çalışması, 20 yıllık takipler sonrasında aterosklerotik kardiovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığını göstermiştir (26). Akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü öyküsü, stabil angina, unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. Özellikle koroner arter hastalığı riski, tip 2 diyabetlilerde, non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Kardiyovasküler faktörlerinin kontrolü ASKVH'yi önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir (17). Dislipidemi, hipertansiyon, sigara, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve albuminüri varlığı gibi ASKVH risk faktörleri açısından tüm diyabet hastaları yılda bir kez değerlendirilmeli gereğinde tedavi başlanmalıdır (17). DM'li hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli grubu belirlemek için yapılacak değerlendirmelerde; lipid profili, kan basıncı, kardiyovasküler öykü, uzun diyabet süresi,

glisemik kontrol derecesi, yaşam tarzı düzensizliği, empotans öyküsü, abdominal obezite, periferik arter hastalığı varlığı, retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ve eGFR dikkate alınması gereken parametrelerdendir. Koroner arter hastalığı taraması istirahat EKG'si ile yapılmalı; semptomları ve ek hastalıkları olanlara stres testi önerilmektedir (17).

2.1.5.1.2. Serebrovasküler hastalıklar

DM tüm yaş gruplarında serebral aterosklerozun sıklığını ve ciddiyetinin artışı ile ilişkilidir (27). DM prevalansı, iskemik inme vakalarında ise %15-33 arasındadır. Özellikle ilk inme için bağımsız bir risk faktörü olup ilk inme için rölatif riski 1,8-6 kat artırabilmektedir. Serebrovasküler hastalıklarda değiştirilebilen risk faktörlerinin belirlenmesi ile primer ve sekonder profilaksi ile serebrovasküler olay riskinin azaltabilmektedir (28).

Ateroskleroz, serebrovasküler patolojilerde ve tip 2 DM hastalarında dislipidemi ile birlikte kronik hiperglisemi zemininde ilerlemektedir. Ayrıca ateroskleroz, kranial dolaşım bozukluğu gelişimi ve internal karotid arterlerde anjiyorekonstrüktif operasyon endikasyonlarının saptanmasında artışa neden olmaktadır (29).

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında, endovasküler girişimler ve karotis endarterektomi öncesinde saptanan yüksek glisemik (8.0 mmol /L-144 mg/dl) ve glukolize hemoglobin (% 7.8-8) değerleri, kranial iskemik lezyonlarının gelişimi için artan risk ile ilişkilidir (29).

DM hastaları iskemik inme veya geçici iskemik atak geçirmiş ise HbA1c bakılmalı ve kan basıncı her muayenede ölçülmelidir. Glisemik hedefler kişiye göre ayarlanmalıdır; ancak mikrovasküler komplikasyonların ve tip 1 DM olgularında makrovasküler komplikasyon riskinin azaltılması için inme veya geçici iskemik atak geçiren diyabet hastalarında HbA1c seviyesi ≤%7,0 olacak şekilde bir tedavi uygulanması gerekmektedir. Vasküler olay gelişimi açısından daha yüksek riske sahip diyabetli inme hastalarında LDL değeri ≤2,0 mmol/L (38.6 mg/dl) olacak şekilde statin ile tedavi önerilmektedir (28).

2.1.5.1.3. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH) özellikle ileri yaşta görülen önemli kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sebep olan aterosklerotik bir hastalık olup; gelişiminde ve seyrinde ateroskleroz risk faktörleri önemli yer tutmaktadır (30). Bu risk faktörleri arasında bilinen en önemlileri diyabet ve sigara olup diğerleri; ileri yaş, hipertansiyon ve hiperlipidemidir. UKPDS

çalışması sonuçlarında HbA1c'nin her % 1 artışının periferik arter hastalığı riskini % 28 arttırdığı bildirilmiştir (31).

PAH seyrinde asemptomatik, semptomatik (intermittan klodikasyon: yürümek veya koşmakla artan, istirahatle azalan ve geçen, baldır veya bacak ağrısı) veya ekstremite amputasyonuna götüren kritik bacak, ayak iskemisi görülebilir (30). Diyabetli hastalardaki periferik arter hastalığı ise tipik olarak diz ve ayak bileği arasındaki damarları etkilemektedir (17). Ayak bileği brakiyal basınç indeksi (ABİ) nabızların alınamadığı şüpheli durumlarda ölçülmelidir. Normal ABİ 0.91-1.30 aralığında olup ABİ'nin 0.90'ın altında olması, periferik arter hastalığı lehinedir. ABİ'nin >1.30 üzerinde olması ise periferik arteriyel kompresyonun yeterli ölçüde olmadığını üst ekstremitede ciddi bir arter hastalığını ya da medyal kalsinozisi düşündürmektedir (17).

2.1.5.2.Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.2.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen hasta sayısındaki artış sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni gelişen SDBY'nin %40'ını diyabetik nefropati oluşturmaktadır (32). DM ve SDBY olan hastalar yüksek mortaliteye sahip olup Kanada'da DM ile ilişkili SDBY'de üç yıllık yaşam süresi %49 ve beş yıllık yaşam süresi %33 olarak bulunmuştur (32).

Diyabetik nefropatinin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) görülmesi ile konur (≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 μg/dakika veya ≥ 30 μg/mg kreatinin). Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, DM süresi, glisemi düzeyi, böbrek hastalığı, ailede hipertansiyon varlığı, ailede kardiyovasküler hastalık varlığı ve hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi, erkek cinsiyet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması ile ilişkili olarak artar (32).

Diyabetik nefropati taramasında eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranından yararlanılmaktadır. İdrar albumin/kreatinin oranı için sabah ilk idrarda bakılması önerilmektedir. Tip 1 diyabet hastalarında tanı anından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anından başlanarak yılda bir kez diyabetik nefropati açısından tarama yapılması önerilmektedir. Mikroalbuminüri geliştiği durumlarda daha sık aralıklar ile ölçüm yapılması önerilmektedir. Günümüzde diyabetik nefropatinin kesin tanısı halen biyopsi ile konulmaktadır (33).

2.1.5.2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, diyabete bağlı retina bozukluklarına denilmektedir ve görme kaybının yaygın sebeplerinden biridir. Diyabetik retinopatinin erken tespiti görme yeteneğinin kaybedilmemesi için önem arz etmektedir (34). Vitreus içerisinde yeni damarların oluşup oluşmamasına göre nonproliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati şekline iki gruba ayrılır. Görmeyi olumsuz yönde etkileyen faktörler yeni damar oluşumu ve retinal ödemdir (35).

Diyabetik retinopati taramasında göz dibi muayenesi; tip 1 diabetes mellitusda tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren, tip 2 DM'de tanıdan itibaren yılda bir kez yapılmalıdır. Muayene bulguları normal ise bir yıl sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Takip aralıkları bulgular normalse iki yıla çıkarılabilir. Retinopati riski persistan mikroalbuminüri saptanan hastalarda yüksek olup, bu nedenle mikroalbuminürili hastalarda göz dibi muayenesi daha sık aralıklarda yapılmalıdır. Gebelik planlayan diyabetli hastalarda gebelikten önce göz dibi ve gerekirse diğer muayeneler, ilk trimesterde ve sonra gerektiği sıklıkta yapılması önerilmektedir (17).

2.1.5.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati; hastaların yaşam kalitesini düşüren, morbiditesi ve mortalitesi yüksek ciddi bir komplikasyondur. Kronik hiperglisemi diyabetik nöropatiye sebep olan birçok metabolik olayın sorumlusu olarak görülmektedir (36). Diyabetik nöropati gelişimindeki majör hipotezler; poliyol yolunun aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyondaki artış, vasküler disfonksiyon, lipit metabolizmasının hasarı ve bozulmuş nörotrofizimdir. Nöronları ve aksonları etkileyen yeni nörotrofinler ve büyüme faktörleri veya inflamatuar mediatörler son zamanlarda aydınlatılmıştır (37). Hiperglisemi; insülin direncine, yağ hücreleri toksisitesine, endotel hasarına ve mikrovasküler bozuklukların metabolik sonuçlarına bağlı gelişen aksonal hasarla sinir iskemisine yol açmaktadır. Diabetes mellitusun nitrik oksit yetersizliğine ve endotel kaynaklı gevşetici faktör değişikliklerine yol açarak mikrovasküler reaktivite ve yapısal mikroanjiyopati gibi diyabetik nöropatiyi ağırlaştıran fonksiyonel bozukluklara neden olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir (36). Nörofizyolojik ve kantitatif sensoryal testler ile desteklenmiş nörolojik hikaye ve muayene ile diyabetik nöropatinin tanısını koymak etkili ve güvenilirdir (37).

Diyabetik nöropati, proksimal ya da distal sinirleri etkileyebilmekte ayrıca duyu, motor veya otonom sinirleri de birçok şekilde etkileyerek çeşitli klinik tablolar oluşturabilmektedir.

Bu klinik tablolar otonom nöropati, distal simetrik duysal nöropati, mononöropati multipleks şeklinde görülebilmektedir (36).

Tablo 3. Nöropati Sınıflandırması (17)

1) Periferik Polinöropati	• Distal polinöropati
	• Fokal nöropatiler
	  ○ Kraniyal mononöropatiler
	  ○ Radikülopati
	  ○ Pleksopati

2) Otonom Nöropati	• Ortostatik hipotansiyon • Kardiyak denervasyon sendromu • Gastrointestinal nöropati • Genitoüriner nöropati • Hipogliseminin farkına varamama • Otonom sudomotor disfonksiyon • Gustator terleme (santral hiperhidroz)

Diyabetik nöropati taraması; tip 1 diyabetli hastalardan tanıdan beş yıl sonra, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl yapılması önerilmektedir (17) .

2.1.6. DiabetesMellitusun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.1.6.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Sekretogog ilaç grubunda sulfonilüreler ve etki mekanizması benzer fakat etki süresi daha kısa olan glinidler yer almakta olup β hücresi plazma membranı üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanıp glukozdan bağımsız olarak insülin sekresyonunu arttırırlar. Bu ilaçların yan etkileri arasında; hipoglisemi, kilo artışı, alerji, deri döküntüleri, alkol flushing (özellikle klorpropamidile görülmekte), hepatotoksisite, hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi) sayılabilir. Tip 1 DM, sekonder diyabet, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyon,

ağır hipoglisemiye yatkınlık, sulfonilüre alerjisi, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği gibi durumlarda ise kontrendikedirler (17).

2.1.6.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Biguanid ve tiazolidindion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç bu grupta yer almaktadır. Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını arttırarak etki göstermektedir; TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etki göstermektedirler (17).

- Biguanidler

Bu gruba ait olan metformin hepatik glukoz üretimini azaltarak etkisini oluşturmaktadır (38). Kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırmakta ve barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltmaktadır. Hipoglisemi riskinin düşüktür. Gastrointestinal irritasyon, kramplar, diyare, ağızda metalik tat, B12 vitamini eksikliği, laktik asidoz yan etkileri arasındadır. Kontrendikasyonları arasında renal fonksiyon bozukluğu (eGFR'ye göre doz azaltılmalı ve eGFR<30 ml/dk/1.73 m^2 ise kullanılmamalı), karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, akut miyokart infarktüsü, ketonemi, ketonüri, tedaviye dirençli (sınıf 3-4) konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik, emzirme dönemi sayılmaktadır (17).

- Tiazolidindionlar

Bu grup ilaçlar (pioglitazon ve rosiglitazon), hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)'yı aktive ederek genin aktivasyon hızını değiştirmektedirler. Periferik dokuda glukoz alımını arttırmakta ve karaciğerde glukoz üretimini azaltmaktadır. Düşük hipoglisemi riskine sahip olan pioglitazon HbA1c'yi % 0.5-1.4 oranında düşürmektedir (39). Ödem, anemi, kilo artışı, sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetersizliği, LDL artışı, transaminazlarda yükselme, graves oftalmopatisi olan hastalarda oftalmopatiyi alevlendirme, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artış ve kemik kitlesinde azalma tiazolidindionların yan etkileri arasındadır. Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >x2.5 normal üst sınır), konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV, gebelik, tip 1 diyabetliler, maküla ödemi riski bulunanlar, adolesanlar ve çocuklarda ise kontrendikasyonları arasındadır (17).

2.1.6.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar akarboz ve miglitol olup ince bağırsak lümeninde kompleks karbonhidratların enzimatik yıkımını önleyerek glisemi seviyesini iyileştirmektedir (39). Şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış, demir eksikliği anemisi (nadir) yan etkileri arasındadır. İnflamatuar barsak hastalığı, kronik ülserasyon, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik, laktasyon ve 18 yaş altı diyabetlilerde kullanımı kontrendikedir (17).

2.1.6.4. İnsülinomimetik İlaçlar

Endojen insülin sekresyonunu arttırarak etki gösteren ilaçlardır.

- **Amilin Analogları**

Pramlintid β-hücre peptidi olup gastrik boşalma zamanı uzatmaktadır (38). Bununla birlikte doygunluk hissini artırmakta ve bir miktar kilo kaybı sağlamaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkili olmakta ve günde üç kez subkutan injeksiyon gerektirmektedir (17).

- **İnkretin-Bazlı İlaçlar**

1) **İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; GLP-1 analogları; GLP-1A)**

İnkretinmimetikler GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını GLP-1 reseptörlerini aktive ederek arttırmaktadırlar. Glukagon sekresyonu baskılanmakta ve gastrik boşalma gecikmektedir. Bu grup ilaçlar (eksenatid, liksisenatid ve liraglutid) glukoza bağımlı insülin sekresyonunu arttırarak gösterdikleri için hipoglisemi riski düşüktür (17). HbA1c'de orta derecede %0,5-1,5 kadar düşüş yapmaktadırlar (39). En önemli yan etkileri bulantı olmakla birlikte kusma, diyare ve hafif taşikardidir (17).

2) **İnkretin Artırıcı İlaçlar (Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri; Gliptinler)**

Bu grupta yer alan ilaçlar (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin), endojen inkretinlerin yıkımını DPP-4'ü inhibe ederek geciktirmektedirler. GLP-1 ve GİP düzeyleri yükselmekte; insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artmaktadır. Glukagon sekresyonunu ise azalmaktadır. DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak ve genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılmaktadırlar. Kilo açısından nötr etkilidirler. Bu grup ilaçların önemli bir yan etkileri bildirilmemiştir ancak FDA tarafından pankreatit kuşkusu olan hastalarda ilacın hemen

kesilmesi istenmiştir ve kalp yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmaları ya da kullanılmamaları önerilir (17).

2.1.6.5. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)

Oral olarak kullanılabilen bu grup ilaçlar (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) renal proksimal tubuluslarda sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltmaktadırlar ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu arttırmaktadırlar (17). HbA1c'yi %0.5-1 oranında azaltırlar (38). Özellikle kadınlarda olmak üzere genitoüriner enfeksiyon, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL ve serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri yan etkileri arasındadır (17). Tip 2 diyabetli hastalarda; empagliflozin ve canagliflozin, eGFR<45 ml/dk, dapagliflozin ise eGFR<60 ml/dk kullanılmaması; major cerrahi, ciddi hastalık veya infeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir. Yaşlı ve loop diüretikleri kullananlarda SGLT2-inhibitörleri dikkatle kullanılmalıdır (17).

2.1.6.6. İnsülin Tedavisi

İnsülin, glukozun hücre içine alınmasını ve glikojen depolanmasını arttırmaktadır. Hepatik glukoz çıkışını, yağ ve proteinlerin yıkımını ise azaltmaktadır. İnsülin tedavi endikasyonları TEMD'e göre aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 4. İnsülin Tedavisi Endikasyonları (17)

Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olguları
Tip 2 diabetes mellitus tanısı olan hastalarda aşağıda belirtilen durumlarda: o İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlar ile metabolik kontrol sağlanamaması o Aşırı kilo kaybı o Ağır hiperglisemik semptomlar o Hiperglisemik aciller o Akut Miyokard enfarktüsü o Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar o Major cerrahi operasyonlar o Gebelik ve laktasyon o Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği

o İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler o Klinik olarak ciddi insülin rezistansı o Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

Kısa etkili (kristalize insülin), hızlı etkili (insülin aspart, insülin lispro, insülin glulisin), orta etkili (NPH insan insülini), uzun etkili (insülin detemir, insülin glargin, insülin degludec), bunların biyobenzeri ve karışımı olan mikst insülin tipleri vardır. İnsülin tedavisi subkutan uygulanmaktadır ancak acil durumlarda intramusküler veya intravenöz infüzyon şeklinde de uygulanabilmektedir (17).

İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonu hipoglisemi olup; kilo artışı, masif hepatomegali, ödem, anti-insülin antikorları, alerji, lipoatrofi, lipohipertrofi, kanama, sızma ve ağrı da komplikasyonlar arasında sayılmaktadır (17).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1.Tarihçesi

Kemiklerin güçsüzlüğü ve kırılganlığı eski çağlardan beri dikkat çekmiştir. İnsanların hayatlarının çeşitli evrelerinde ve bireyler arasında kemik dayanıklılığında farklılıklar olduğu yapılan gözlemlerle ortaya konulmuştur. Osteoporoz kelimesi ilk kez 19. yüzyılın başlarında kullanılmaya başlanmış olup, patolojik anatomi gözlemlerine dayanarak önerilmiş bir kelimedir. Albright'ın yazıları ile 1948'de osteoporoz kavramının sınırları daha iyi belirlenmiştir (40).

2.2.2. Tanımı ve Tanısı

WHO tarafından osteoporoz; giderek artan prevalansı, fiziksel ve psikolojik etkileri, ekonomik maliyeti nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanır (41). Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinin bozulduğu progresif bir metabolik kemik hastalığı olup kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanmaktadır (3). Hastalığın tanısı kemik mineral dansitometresi (KMD) ile konulur (42).

2.2.3. Epidemiyoloji

Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (3). Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da 50-84 yaş erkeklerin %6'sında, kadınların %21'inde osteoporoz saptanmıştır (43). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılına kadar 50 yaşın üzerindeki yaklaşık 14 milyon yetişkini etkileyeceği tahmin edilmektedir (44). Osteoporoz gelişme olasılığı Kuzey Amerika ve Avrupa'da en fazla olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde de yaşam süresinin uzaması ile artmaya devam etmektedir (44). Türkiye'de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır (3). Yaşam süresinin uzaması ile en önemli sağlık problemlerinden biri olan osteoporoza bağlı sekonder kırık gelişimi de yaşla beraber artmaktadır (43). Türk toplumunda 2010 yılında kalça kırıkları 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl saptanmıştır (3).

2.2.4. Risk Faktörleri

Osteoporoz risk faktörleri arasında beyaz ırk, kadın cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), meslek, sosyoekonomik durum, bazı jinekolojik özellikler, kişide ve annede geçirilmiş frajilite kırığı öyküsü, beslenme tarzı, sigara, sedanter yaşam, kronik hastalıklar, ilaçlar, bilişsel fonksiyon ve ruhsal durum bozukları gibi düşmeye yönelik kişisel özellikler sayılabilir (45).

Tablo 5. Osteoporoza Yönelik Risk Faktörleri (46)

-Yapısal ve Genetik faktörler • Beyaz ırk • Düşük kemik kütlesi • Kadın cinsiyet • Yaşlanma • Annede osteoporoz varlığı • Erken menopoz	**-Yaşam Biçimi ve/veya Beslenme** • Sedanter yaşam • Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet • Alkol kullanımı • Sigara
-Tıbbi Durumlar • İlaç kullanımı	**-Düşmeye Yönelik Kişisel ve Çevresel Risk Faktörleri**

• Amenore	• Denge ve normal yürümenin bozulması • Sedatif kullanma • Kas zayıflığı • Kognitif bozukluklar

Tablo 6. Kemik Kütlesini Azaltabilen Medikal Terapi Örnekleri (44)

• Alüminyum	• Heparin (uzun süreli kullanım)
• Lityum	• Progesteron (parenteral, uzun etkili)
• Antikonvülzanlar (uzun etkili)	• Suprafizyolojik tirotoksin
• Gonadotropin releasing hormon agonistleri	• Tamoksifen (premenapozal kullanım)
• İmmunsupresan ilaçlar	• Total parenteral nutrisyon
• Sitotoksik ilaçlar	

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve klinik risk faktörleri kalça ve diğer osteoporotik kırıkları öngörmektedir. Klinik risk faktörlerinin ve KMY'nin kombinasyonu, tek başına olduğundan daha yüksek özgüllük ve hassasiyet sağlar (47).

2.2.5.Patofizyoloji

Kemik dinamik bir organdır (3). Osteoporoz patofizyolojisinde doruk kemik kütlesi, kemik yapım yıkım hızı ve kemiğin organik matriksindeki değişiklikler şeklinde üç faktör önemlidir (48).

Normal büyümenin sonucunda elde edilen ve kemik kaybı başlamadan önce, sahip olunan en yüksek kemik kütlesine doruk kemik kütlesi denilmektedir. Doruk kemik kütlesi, büyüme ve gelişme sırasında artarak erken erişkinlik dönemi boyunca konsolidasyonunu tamamlar. Osteoporoz ve kırık riskinin en önemli belirleyicisidir ve doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler arasında genetik, beslenme, vitamin D, kalsiyum, protein, hormonal faktörler, mekanik faktörler (fiziksel aktivite, vücut ağırlığı) sayılmaktadır (48).

Sağlıklı bir iskeleti sağlayan kemik yeniden yapılanma (remodelling) işlemi, yaşam boyu devam eden kemik yapımı ve kemik yıkımı olarak kabul edilebilir. Kemik kaybı, bu denge

rezorbsiyon lehine değiştiğinde ortaya çıkar. Dengesizlik kadınlarda menopoz ve her iki cinsiyette ilerleyen yaş ile ortaya çıkar (49).

Kemik organik ve inorganik bölümlerden oluşmaktadır. Kemik dokunun %30'unu oluşturmakta olan organik bölüm bileşenleri, kollajen ve kollajen dışı proteinlerin oluşturduğu matriks ve kemik hücreleridir. Bileşenlerin dağılımı; %98 matriks, %2 hücreler (osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar) şeklindedir. Matriksin %95'ini tendon ve derinin de major yapısal proteini olan tip I kollajen oluşturur (50). Kemiğin inorganik bölümü, kemik dokusunun %70' ini kapsamaktadır ve bu bölüm hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfatın yanı sıra sitrat ve magnezyum gibi bileşenlerden oluşmaktadır (50),(51).

2.2.6. Sınıflandırma

Osteoporoz, primer ve sekonder osteoporoz olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir. Primer osteoporoz ise Tip I ve Tip II olmak üzere ikiye ayrılır (3). Bu sınıflamaya dahil olmayan osteoporoz tipleri arasında juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporoz sayılabilir (3).

2.2.6.1.Primer Osteoporoz

Tip I primer osteoporoz (involusyonel osteoporoz tip I); menopoz sonrası, endojen östrojen eksikliğine bağlı görülen trabeküler kemik kaybının ön planda olduğu ve postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılabilir.

Tip II osteoporoz (involusyonel osteoporoz tip II); kortikal ve trabeküler kemiğin her iki cinsiyette yaşa bağlı olarak kaybıdır. Senil osteoporoz olarak da adlandırılabilir. Primer osteoporozda erkek kadın oranı 4 / 5,7'dir (3).

2.2.6.2. Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporoz ilaç kullanımı sırasında veya altta yatan bir hastalığa bağlı ortaya çıkan osteoporozdur. Özellikle premenapozal kadınlar veya genç erkeklerde görülen, tedaviye rağmen kemik kaybı olan ve yeni kırık gelişen durumlarda sekonder osteoporozdan şüphelenilmelidir (52). Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir (3).

Tablo 7. Sekonder Osteoporoz Yapan Nedenler (3)

Yaşam Stili ile İlgili Durumlar	
- Sigara kullanımı (aktif veya pasif) - İmmobilizasyon - Düşük kalsiyum alımı - Fazla tuz kullanımı - Yetersiz fizik aktivite	- Fazla vitamin A - Vitamin D eksikliği - Sık düşmeler - Aşırı zayıflık - Alkolizm
Hipogonadal Durumlar	
- Androjenin sensitivitesi - Anoreksiya nervosa - Atletik amenore - Hiperprolaktinemi	- Turner, Klinefelter sendromları - Panhipopituitarizm - Erken menopoz
Endokrin Hastalıklar	
- Cushing sendromu - Diabetes mellitus (tip 1 ve tip 2)	- Tirotoksikoz - Hiperparatiroidi
Gastrointestinal Hastalıklar	
- Çölyak hastalığı - Gastrik bypass - Gastrointestinal cerrahi - İnflamatuvar barsak hastalığı	- Malabsorpsiyon - Pankreatik hastalık - Primer biliyer siroz
Hematolojik Hastalıklar	
- Hemofili - Lösemi ve lenfoma - Monoklonal gamopatiler - Multiple myeloma	- Orak hücreli anemi - Sistemik mastositoz - Talasemi
Romatolojik ve Otoimmun Hastalıklar	
- Ankilozan spondilit	- Sistemik lupus - Romatoid artrit

- Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar	
Nörolojik ve Kas İskelet Risk Faktörleri	
- Epilepsi - Multipl skleroz - Muskuler distrofi	- Parkinson hastalığı - Spinal kord yaralanmaları - İnme
Çeşitli Durumlar	
- AIDS / HIV - Amiloidozis - Kronik metabolik asidoz - Kronik obstruktif akciğer hastalığı - Konjestif kalp yetmezliği - Depresyon	- Hiperkalsiüri - İdiyopatik skolyoz - Posttransplant kemik hastalığı - Sarkoidoz - Kilo kaybı - Böbrek yetmezliği
İlaçlar	
- Aromataz inhibitörleri - Antikonvülzan kemoterapötikler - GnRH (Gonadotropin salıverici hormon agonistleri) - Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay) - Proton pompa inhibitörleri - Selektif serotonin reuptake inhibitörleri	- Depo medroksiprogesteron - Alüminyum - Barbütiratlar - Antikoagülanlar - Lityum - Siklosporin A ve takrolimus - Metotreksat - Tamoksifen (Premenopozal)

2.2.6.3. Diğer Osteoporoz Tipleri

Kalçanın Geçici Osteoporozu: Sebebi bilinmeyen kadın ve erkek cinsiyette fakat sıklıkla gebeliğin üçüncü trimesterinde görülen nadir bir hastalıktır. Travma öyküsü olmadan tek taraflı ya da iki taraflı kalça ağrısı mevcut olup magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile femur başı ve boynunda avasküler nekrozdan farklı kemik iliği ödemi gösterilir. Bazı hastalarda femoral kırık eşlik edebilir; diğer hastalarda kırık eşlik etmeksizin postpartum 6. aydan sonra iyileşirler (53).

İdiyopatik Osteoporoz: Osteoporozun bu tipinde, osteoblast fonksiyonunda anormallikler, IGF-1 de azalma, subklinik östrojen eksikliği ve artmış kemik döngüsü suçlanmaktadır. Genç kadınlarda sekonder sebepler ve kalsiyum metabolizmasında bozukluk olmadan kemik frajilitesinde artış olmaktadır. Asya ırkı diğerlerinden sık etkilenir ve aile hikayesi sıktır. Kadınlar ve erkekler eşit olarak etkilenmekte ve ortalama 35 yaş civarında ortaya çıkmaktadır (53).

Normal Gebelik ve Laktasyon: Yapılan bazı çalışmalarda gebelikte vertebra ve kalçada yaklaşık %5 kemik kaybı olduğu gösterilmiş olup laktasyonun 3-6 ayında vertebra ve kalçada %3-10 kemik kaybı görülür. Laktasyondaki kadınların hızlı kemik kaybından Parathyroid-related peptid (PTHrP) sorumludur. Laktasyonun kesilmesini takiben 18 aydan sonra kemik kitlesi normale döner. Kemik dansitesinde değişikliklere rağmen, normal gebelik ve laktasyonda ostoporoz nadir görülmektedir (53).

2.2.7.Osteoporozun Klinik Bulguları

Osteoporoz fraktür meydana gelene kadar sessiz bir hastalık olarak kabul edilmektedir (54). Distal radius ve proksimal femur fraktürleri çoğunlukla düşme sonucu olmakla birlikte; vertebral fraktürler ise spontan veya minimal bir travma sonucu oluşabilmektedir. İlerlemiş vakalarda sırt ağrısı, boy kısalması, spinal deformite ve fraktürler ortaya çıkabilmektedir (55). Akut bir vertebra fraktürü ise; analjezikler ve fizik tedavi ile birkaç hafta içinde yavaş yavaş azalan, şiddetli bir sırt ağrısına sebep olabilir (54).

2.2.8. Osteoporoz Taraması

Osteoporoz taramasının amacı, frajilite kırığı riski taşıyan ve risk azaltılmasından fayda görecek bireyleri belirlemektir (3). Kemik yoğunluğu değerlendirme kararı, bireylerin fraktür risk profiline ve iskelet sağlığına dayandırılmalıdır. Kemik yoğunluğunu ölçmek için kullanılacak prosedür, sonuçlar hastanın tedavi kararını etkilemediği sürece belirtilmez (49). Amerikan Koruyucu Servisler Görev Gücü (USPSTF), 65 yaş ve daha yaşlı tüm kadınlar ile bir risk faktörü olan 60-64 yaş arası tüm kadınlara kemik yoğunluğu ölçümü testlerinin yapılmasını önermektedir (56). Ulusal osteoporoz vakfı (NOF) 70 yaş ya da daha yaşlı erkeklere kemik mineral yoğunluğu ölçümünü önerirken; USPSTF erkeklere tarama önermemektedir. USPSTF, erkeklerin tarama esaslarını belirlemek için yeterli kanıt olmadığını belirtmektedir (56).

KMY ölçümü, çocuklarda veya adölesanlarda önerilmemektedir. Önemli bir fraktür öyküsü olmayan veya kemik kaybı için spesifik risk faktörleri mevcut değilse sağlıklı genç erkekler ve premenopozal kadınlarda rutin olarak KMY ölçümü endike değildir (49).

Osteoporoz açısından taranması önerilen hasta grubu TEMD'e göre (3);

1) 65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü bütün erkekler (risk faktörlerinden bağımsız)
2) Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı
    - Frajilite kırığı
    - Üç aydan uzun süre ≥5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı
    - Sigara
    - Artmış alkol tüketimi
    - Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m2) ya da majör kilo kaybı
    - Romatoid artrit
    - Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
    - Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
    - Direkt grafilerde kırık varlığı

3) <50 yaş kadın ve erkeklerde

    - Hipogonadizm ya da erken menopoz
    - Frajilite kırığı
    - En az 3 ay ≥5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı
    - Sigara
    - Artmış alkol tüketimi
    - Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m2) ya da ciddi kilo kaybı
    - Romatoid artrit
    - Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
    - Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
    - Direk grafilerde kırık varlığı
    - Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

2.2.9 KMY Ölçüm Tekniklerinin Özellikleri

1) Single Photon Absorbtiometry (SPA): I125 kaynağından yapılan düzenli monoenerjetik foton hüzmesinin, bir ekstremiteden radyasyon ile geçisinin Naiodid içeren ve radyoaktif cisim parıltılarını saptayan bir dedektör ile ölçülmesidir. Yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu distal radius ve ulnada kullanılabilmektedir.

2) Dual Photon Absorbtiometry (DPA): İki foton hüzmesinin iki farklı enerji ile ölçülmesidir ve kaynak Gadaliniumdur. Tüm vücut, lomber vertebra veya femur ölçülebilir. Duyarlı ve özgül bir yöntem olmakla birlikte, her populasyonda kırık riski sınırının ayrılarak araştırılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

3) Quantitative Computerised Tomography (QCT): Hacimsel (gr/cm^3) mineral yoğunluk ölçümü yapan bir tekniktir. Radyasyon dozu, 200-900 mrem arasında değişmektedir. Oldukça pahalı bir yöntem olup; trabeküler kemik kortikal kemikten ayırt edilebilir. Vertebra dışındaki kalsifikasyonlardan etkilenmez. Yüksek rezolüsyonlu tomografilerin kullanım amacı, kemik yoğunluğundan ziyade trabeküllerin durumunun değerlendirilmesidir.

4) Ultrason Ölçümleri: Düşük maliyeti, taşınabilir olması, iyonizan radyasyona maruz bırakmaması ve kemik yapısı konusunda fikir vermesi açısından, epidemiyolojik araştırmalarda önerilen bir yöntemdir.

5) Single Energy X-Ray Absorbtiometry (SEXA): Yumuşak dokuların kalınlığı, ölçüm sonuçlarını etkilediğinden kalkaneus ve ön kol gibi bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir.

6) Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (DXA): Günümüzde halen altın standart olarak tanımlanan bu teknikte, enerji spektrumundaki değişikliklerin yaratacağı problemler, otomatik iç referans sistemi ile çözümlenmiş olupışın önce absorbsiyon materyali içeren bir ayarlama diskinden, sonra hastanın dokusundan geçmektedir. Hastadan elde edilen değer, absorbsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Yüksek rezolüsyon ile elde edilen görüntüler, ard arda incelemeler sırasında aynı bölgenin ölçüldüğüne emin olmaya olanak tanıdıkları için, netliğe önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Duyarlılık oranı yüksektir. Tüm vücut, ön-arka ve lateral lomber vertebra ve femur ölçümü yapar. Tarama iki boyutludur (gr/cm^2), alansal yoğunluğu vermektedir ve periferik ölçüm yapılabilmektedir. Alınan radyasyon dozu 1- 5 mrem olup ciddi kalite güvencesi programları ve çapraz kalibrasyon prosedürleri uygulamalarının, özellikle klinik araştırma yapan merkezlere yaygınlaştırılması gerekir. İyi bir değerlendirme için, uygun cins ve ırk referansları ile karşılaştırılmaların yapılması ön koşuldur.

7) Radyographyc Absorbtiometry (RA): Standard el radyografilerindeki kemik dansitesinin, kendine özgü kalibrasyonu yapılmış alüminyum kama ile karşılaştırılma esasına dayanan bir yöntemdir (57).

WHO osteoporoz tanı kriterlerinde DXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluk değerlerini temel aldığından, osteoporoz taramasında diğer yöntemlerin kullanılması önerilmemektedir (3).

2.2.10. KMY Sonuçlarının Yorumlanması

DXA iIe taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmektedir (g/cm2) (3). KMY ile kırık riski arasında kuvvetli bir ters orantı mevcut olup kemik yoğunluğunun standart sapmasındaki her düşüş fraktür insidansındaki 2-3 kat artışa karşılık gelmektedir. Osteoporoz değerlendirmesinde ise T ve Z skoru tanımları üzerinde durulmaktadır (57). Hastanın KMY ölçümlerinin, aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümleri ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesi T skoru olup; Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğudur (3).

Tablo 8. WHO Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz Tanımı (49)

Sınıflama	**T Skoru**	**KMY**
Normal	-1 ve üzeri	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD üzerinde olmak
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	-1 ile-2.5 arası	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD arasında olmak
Osteoporoz	-2.5 ya da daha düşük	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı

Tablo 9. AACE 2016 Klavuzuna Göre Postmenapozal Kadınlarda Osteoporoz Tanısı (58)

1. Lomber omurga, femur boynu ve veya 1/3 radius T skoru ≤-2.5 olanlar
2. Düşük travmalı kalça veya omurga kırığı öyküsü olanlar (KMD'den bağımsız)
3. Osteopeni veya düşük kemik kütlesi (-1<T skoru <-2.5) proksimal humerus, pelvis veya olası distal ön kolda frajilite kırığı ile birlikte
4. Düşük kemik kütlesi veya osteopeni ve yüksek FRAX fraktür olasılığı (ülke eşiğine göre)

2.2.11. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri; kemiğin yapım ve yıkımı sırasında kanda ve idrarda oluşan miktarları değişmekte olan maddelere denir (3).

Bu belirteçler KMY'den bağımsız olarak tedavi edilmemiş hastalarda fraktürleri, kemik kayıp hızını; tedavinin 3-6 ayında tekrarlanarak fraktür riskinin derecesini, hastanın tedaviye uyumunu ve uygun kullanıp kullanmadığını saptamada, tedavi öncesi ve sonrasında KMY değişikliklerini, ilaca ara verilme ve tekrar başlama zamanını belirlemede kullanılabilir (3).

Tablo 10. Kemik döngü belirteçleri (59)

Kemik yapım belirteçleri	▪ Osteokalsin ▪ Kemik spesifik alkalen fosfataz ▪ Serum prokollajen tip 1 amino terminal propeptid ▪ Serum prokollajen tip 1 karboksil terminal propeptid
Kemik yıkım belirteçleri	▪ Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları ▪ Tip I kollajen N terminal telopeptid çapraz bağları ▪ Serbest Deoksipridinolin ▪ Serbest Pridinolin ▪ Hidroksiprolin ▪ Tartrat Rezistan Asit Fosfataz İzoform 5b

2.2.11.1. Kemik Yapım Belirteçleri

Kemik yapım belirteçleri osteoblast gelişiminin farklı fazlarında aktif osteoblastlar tarafından sentelenen direkt ya da indirekt ürünlerdir. Bu belirteçler serumda ya da plazmada ölçülebilir (60).

- **Osteokalsin (OC):** Osteoblastlar tarafından sentezlenen bir nonkollajenöz yapıda bir matriks proteinidir (61). Vitamin D'nin osteoblastlarda bulunan özgül reseptörü vitamin D reseptörüne bağlanmasıyla sentezi başlamakta ve trankripsiyon sonrası translasyon ile preproosteokalsin oluşmaktadır. Oluşan preproosteokalsinin proteolizisi ile proosteokalsin ortaya çıkmakta ve karboksilasyon veya dekarboksilasyon süreci başlamaktadır. İnaktif osteokalsin, vitamin K varlığında karboksile osteokalsin formudur (62). Kalsiyum iyonunu kemik matriksine bağlar (61). Aktif osteokalsin, karboksilasyon sürecine girmeyen dekarboksile formudur ve multifonksiyonel hormon görevi görmektedir (62). Karboksile ve dekarboksile osteokalsin formlarından her ikisi de glukoz intoleransı ile ters ilişkili bulunmuştur (63).

- **Kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP):** Enzim osteoblast membranında bulunmaktadır (64). Alkalen fosfatazın kemik spesifik izoenzimidir (61). Normal karaciğer fonksiyonlarına sahip yetişkinlerde serumdaki total alkalen fosfataz aktivitesinin yaklaşık yarısı karaciğerde derive edilirken, kalan yarısıda kemikte üretilmektedir. Dolaşan iki form alkalen fosfatazın ayrımını yapabilmek üzere denatürasyon, elektroforez, çökeltme, selektif inhibisyon ve son zamanlarda immunoassay yöntemler geliştirilmiştir (60).

- **Serum prokollajen tip 1 amino terminal propeptid&Serum prokollajen tip 1 karboksil terminal propeptid (PINP&PICP)**: Kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak %90'ını tip 1 kollajen oluşturmaktadır. Kollajen sentezinde fibrillerin oluşmadığı dönemde, prokollajen karboksi terminal propeptid (PICP) ve amino terminal propeptid (PINP) olarak bilinen bu peptidlerin C ve N terminalleri yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçmektedirler. Yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler. PICP zincir içi disülfit köprüleri ile stabilize edilmiştir; moleküler ağırlığı yaklaşık 100.000 kDa olup, glomerüler filtrasyona uğramamakta ve karaciğerin endoteliyal hücrelerince dolaşımdan temizlenmektedirler. PICP ölçümleri yapılan pek çok klinik çalışmada kemik alkalen fosfataza ve osteokalsine göre daha az sensitif ve spesifiktir. PICP'nin kemik yapımının spesifik belirleyicisi olarak kabul edilmeme sebebi deri, tendon ve dişler gibi diğer dokularda da değişen

miktarlarda oluşumudur (65). PINP ölçümü, kemik kollajen sentezi için PICP'den daha spesifik görünmektedir (66).

2.2.11.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

-Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (CTX): Piridinyum çapraz bağları içeren tip I kollajenin parçalanma ürünüdür ve böbrek tarafından atılır. Serum düzeyleri, histomorfometrik kemik rezorpsiyon ölçümleri ile anlamlı düzeyde koreledir. Kandaki CTX-I için immünolojik testler, tip I kollajen alfa 1 zincirinde bir epitopa karşı oluşturulan antikoru kullanır. Amino asit dizisi lisin ve aspartat-glisin dizisini içerir. Bu dizi β-izomerizasyona (olgun form üreten beta CTX-I) ve rasemizasyona maruz kalabilir. Mevcut tahliller, çapraz bağ ile bağlanmış iki zincirde iki beta CTX-I dizisinden oluşan olgun kemik epitopunu tanır (67).

-Tip I kollajen N terminal telopeptid çapraz bağları (NTX): N-telopeptid bölgesindeki alfa-1 zincirlerini alfa-2 zincirlerine birleştiren pridinolin çapraz bağıdır (68).

-Piridinolin ve Deoksipiridinolin (D-PYR, PYD): Deoksipiridinolin (D-PYR) çapraz bağı iki hidroksilizil yan zinciri ile bir lizil yan zinciri yoğunlaşınca oluşan pridinolin (PYD) çapraz bağ varyantıdır ayrıca kemik ve dentinde önemli miktarda bulunmaktadır. Pridinolin çapraz bağları ayrıca kemik dışındaki birçok kollajen türünde de görülmektedir (69). Rezorpsiyon sırasında dolaşıma serbest bırakılan ve kollajen moleküllerinin peptid zincirlerini bağlayan küçük, siklik bu amino yapıların yaklaşık %40'ı, çeşitli proteinlere bağlıdır ancak proteine bağlanan fraksiyon klinik olarak anlamlı değildir. İdrar konsantrasyonu kollajendeki degradasyonu göstermektedir (70).

-Tartrat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP): Kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan lizozomal bir enzim olup duyarlılığı, özgünlüğü düşüktür (55).

2.2.12. Osteoporoz Tedavisi

Fraktürün önlenmesi osteoporozu olan hastalar için birincil tedavi hedefidir. Kemik kitlesini artıran ve düşme riskini veya sonuçlarını azaltanlar da dahil olmak üzere, osteoporotik fraktür riskini azaltan çeşitli tedaviler gösterilmiştir (62).

2.2.12.1. Osteoporoz Nonfarmakolojik Tedavisi

Ağırlık kaldırma egzersizleri iskelet bütünlüğünü korumak için önemli olup postmenapozal kadın ve erkeklerde farklı egzersiz türleri ve süreleriyle ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Önerilmekte olan ağırlık taşıyıcı ve direnç eğitimi egzersizleri kemik kütlesini arttırmakta ve iskelet bütünlüğünü korumaktadır (71).

Düşme riski olan yaşlı hastalarda banyo tutunma aparatları, merdiven korkulukları, kaygan halıların kaydırılması gibi düşme önleyici önlemlerin alınması önerilir (71).

Yetişkinlerde 0.8 g/kg protein alımının kemik kaybını azalttığını, kas gücünü arttırdığını ve kırık sonrası dönemde komplikasyonları azaltarak hastanede kalma süresini kısalttığını gösteren çalışmalar mevcut olup hayvansal ve bitkisel proteinler dengeli olarak alınmalıdır. Ancak vejetaryenlerde yapılan çalışmalarda KMY düşüklüğü klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (3).

Kalsiyum kanıtlanmış osteoporozu olan kadınlarda ilaç tedavilerine yardımcı olarak kullanılmalıdır (72). Kemik sağlığı için, çocukluktan başlayarak tüm yaş gruplarının yeterli miktarda ve düzenli olarak kalsiyum almaları gerekmektedir. Kalsiyum alımının, osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde mutlak yeri vardır. Günlük kalsiyum ihtiyacı için NOF; günlük 50-70 yaş arasında 1000 mg/gün, 51 yaş ve üzeri kadın ile 71 yaş ve üzeri erkekler için 1200 mg/gün kalsiyum alımını önermektedir. 50 yaş ve üzeri erişkinler gıdalarla genellikle 600-700 mg/ gün kalsiyum alabilmektedirler (3). Günlük 200mg'ın üzerinde kalsiyum alımı nefrokalsinozis riskini arttırır (72).

Kalsiyum karbonat, emilimi için mide asiditesine ihtiyaç vardır ve yemekten sonra alınması önerilir. Günde tek tabletle ihtiyaç karşılanabilir (3). Kalsiyum sitrat; proton pompası inhibitörü kullananlarda, gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda ve gastrik by-pass operasyonu geçirenlerde emilimi mide asiditesinden etkilenmediğinden tercih edilebilir. Elemental kalsiyum içeriği daha azdır ve günde iki tablet alınmalıdır (3).

Kalsiyumun emilimi ve kemik minerilasyonu için önemli olan D vitamini beslenme ve fotosentez şeklinde iki kaynaktan sağlanır (71). Kemik koruması için günlük 800-1500 IU D vitamini alımı önerilmektedir. D vitamini alımı için güvenli üst sınır 4000 IU/gün olup; serum 25(OH)D vitamin düzeyinin 30-50 ng/ml olması hedeflenmelidir. Serum 25(OH) D düzeyi ≤ 20 ng/ml olan hastalarda 8 hafta süre ile haftada 50000 IU (toplam 400 000 IU) vitamin D3 oral olarak verilmeli ve idame tedavi 1500-2000 IU/gün şeklinde düzenlenmelidir. Postmenapozal osteoporotik kadınlarda 25(OH) D vitamin düzeyi >20 ng/ml üzerinde ise 1500-2000 IU/gün vitamin D3 verilmelidir (3).

2.2.12.2. Osteoporoz Farmakolojik Tedavisi

NOF, 50 yaş ve üzerindeki postmenapozal kadınlar ve erkekler için tedavi önermektedir (71).

Tedavi için NOF önerileri:

- Kalça veya vertebral kırılganlık kırığı olan yetişkinler
- Osteoporozun DEXA ile uygun değerlendirilmesinden sonra lomber omurga, total kalça veya femur boynunda T skorunun ≤ 2.5 SS
- Lomber vertebra veya femur boyunda DEXA T skoru-1.0 ve -2.5 SS ile düşük kemik yoğunluğu ve DSÖ FRAX 10 yıllık kalça kırığı olasılığı ≥ %3 veya DSÖ algoritmasına göre 10 yıllık majör osteoporoz ilişkili kırık olasılığı ≥ %20

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkisinin gösterilmiş olması gerekir (3). Menopoz sonrası osteoporozun önlenmesi ve veya tedavisi için mevcut FDA onaylı farmakolojik seçenekler arasında bifosfonatlar (alendronat, alendronat ve D3 kombinasyonu, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit), kalsitonin, östrojenler (östrojen ve veya hormon tedavisi), raloksifen (östrojen agonisti /antagonisti), doku selektif östrojen kompleksi (konjuge östrojenler /bazedoxifen), paratiroid hormonu (1-34, teriparatid) ve denosumab mevcuttur (49). FDA tarafından onay verilmemiş ancak kırık azaltıcı etkileri ve güvenlikleri gösterilmiş; EMA ya da diğer otoriteler tarafından kullanımlarına onay verilmiş başka ilaçlar da vardır. Bu ilaçlar arasında stronsiyum ranelat, kalsitriol, genistein, diğer bisfosfonatlar (etidronat, pamidronat, tiludronat), tibolon, paratiroid hormon (1-84), sodyum florid sayılır (3).

Bifosfosfonatlar: Osteoporoz önlenmesinde ve tedavisinde temel olup osteoklastlarda erken apopitoza yol açarak osteoklast göçünü ve bağlanmasını önlemektedirler; yarı ömürleri uzundur (73). Bifosfonatlar, sabah açken bol suyla alınmalıdır (3). İlaç oral yolla alındıktan sonra hastalar alendronat ve risedronat için 30 dakika, ibandronat için 60 dakika, sırt üstü uzanmamalıdırlar (3).

- Zoledronik asit, postmenapozal kadınlarda ve erkeklerdeki osteoporoz ve steroid sebepli kemik kaybı tedavisinde onaylanmıştır. Tedavi amacı ile intravenöz yoldan yılda bir kez 5mg; önleme amacıyla 24 ayda bir intravenöz yoldan 5 mg verilebilmektedir.

- İbandronat, postmenapozal osteoporoz önlenmesinde ve tedavisinde onaylanmış olup ayda 150 mg oral dozda ve 3 ayda bir 3 mg intravenöz yolla verilebilmektedir (73).

- Risedronat, haftada bir kez 35 mg ya da ayda bir kez (üst üste 2 gün 75 mg) 150 mg kullanılmaktadır. Endikasyonları arasında postmenopozal osteoporozun tedavisi, osteoporozlu hastalarda kırığın önlenmesi, glukokortikoid osteoporozunun önlenmesi ve tedavisi ve erkek osteoporozunun tedavisi sayılmaktadır (3).

- Alendronat, osteoporoz önlenmesinde haftada bir kez 35 mg ve tedavisinde haftada bir kez 70 mg kullanılmaktadır. Erkeklerde ve glukortikoid kullanımına bağlı osteoporoz hastalarında onaylanmıştır (73). Hipersensitivite ve hipokalsemi durumunda kullanılmamaktadırlar. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <35 mL/dk ise alendronat ve zoledronat; GFR <30 mL/dk ise risedronat ve ibandronat verilmemektedir. İlacın oral ya da intravenöz kullanılması ile bazı hastalarda kemik, eklem, kas ağrıları ortaya çıkmakta olup ilacın kesilmesi ile bu yakınmalar geçmektedir. Çene osteonekrozu, subtrokanterik femur kırıkları görülebilen diğer yan etkileridir (3).

Denosumab: Kemik mikro çevresinde öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoklast fonksiyonunu ve yaşam süresini azaltan Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Liganda (RANKL) karşı tam insan monoklonal antikorudur (3). Postmenapozal osteoporozlu diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş ya da o tedavileri alamayan yüksek kırık riskine hastaların tedavisi için kullanılmakta olup 6 ayda bir subkutan 60 mg şeklindedir. Dev hücreli kemik kanseri tedavisinde, meme kanserli aromataz inhibitör tedavileri alan kadınlarda, gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat hastalarda da kullanılabilmektedir (3). Üç yıllık uygulamada vertebral kırık riskini %68, vertebral kırık riskini %40 ve non-vertebral kırık riskini %20 azaltmıştır. Hipokalsemi, çene osteonekrozu (genellikle daha yüksek dozların kullanıldığı kanser vakaları), atipik femur kırıkları (subtrokanterik) yan etkileri arasındadır (3).

Teriparatid (PTH 1-34): Postmenopozal kadınlarda, idiopatik veya hipogonadal erkek osteoporozunda ve glukokortikoid osteoporoz tedavisinde kullanılan anabolik bir ajandır. Vertebral ve vertebra dışı kırık riskini postmenopozal kadınlarda azaltmaktadır. Teriparatid tedavisi tamamlandıktan sonra kemik kaybını önlemek için antiresorptif tedavi gerekli olup; teriparatid ve antiresorptif tedavinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (74). Osteosarkom riski olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (3).

Raloksifen: Selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifenin kemik üzerindeki etkileri östrojen agonisti şeklindedir. Postmenopozal osteoporozun önleme ve tedavisinde onaylıdır. Verebral kırık riskini %40 azaltmış fakat nonvertebral kırıklarda ve kalça kırık riskini azaltmada etkisizdir. Vertebral kırık riskini azaltmada onaylanmış dozu 60 mg tablet/gündür (75). Venöz tromboembolik hastalık öyküsü kontrendikasyonudur. Sıcak basmaları, gece terlemeleri gibi menopozal semptomlar ve bacak krampları yan etkileri arasındadır (76).

Kalsitonin: Tiroid bezi parafolikuler hücreleri tarafından üretilen 32 aminoasitli bir peptit olup osteoklast inhibitörüdür. Postmenopozal osteoporoz tedavisi için 200 IU/gün

şeklindeki nazal sprey formu onaylanmıştır. Nonvertebral ve kalça kırık riskini azaltmamış olup vertebral kırık riski azaltımı %33'tür. Hipersensitivite önemli bir yan etkisidir (3).

Stronsiyum Ranelat: EMA onayını alan bu ilaç kemik yapımını arttırmakta ve kemik yıkımını ise azaltmaktadır. SOTI çalışmasında vertebral kırık riski araştırılmış ve üç yıllık kullanımla vertebral kırık riskinde %41 azalma olduğu gösterilmiştir (77). TROPOS çalışmasında ise nonvertebral kırık riskinde %16, majör kırık riskinde ise %19 azalma olduğu gösterilmiştir (78). Kalça kırık riskinde azalma görülmemiştir. Diyare ve tromboembolik hastalık riskinde artış yan etkileri arasındadır. Bisfosfonat kullanamayan, 80 yaş altı ve yüksek kırık riskine sahip hastalarda kullanılması AFSSAPS'ın önerisi olup; 2013 yılında EMA da bu yönde deklerasyonda bulunmuştur (3).

Östrojen: Replasmanı kortikal ve trabeküler kemik kaybını inhibe etmektedir (79). Sadece postmenopozal osteoporoz önlenmesi için endike olup kullanılması önerilen hastalar, diğer ilaçların kullanılamayacağı ve osteoporoz riski yüksek olan kadınlardır. WHI çalışmasında; vertebral ve kalça kırık riskinde %34, non-vertebral kırık riskinde ise %23 azalma sağlanmış ancak koroner kalp hastalığı riskinde %29, inme riskinde %41 ve invaziv meme kanseri riskinde %26'lık artış meydana gelmiştir (80). Progesteronlu ya da progesteronsuz verilir ve etkin dozun 0.625 mg'dır (3).

2.2.13. Osteoporoz ve Diabetes Mellitus

Diyabetli hastalar düşmeye meyil gibi iskelet sistemi dışı faktörler, kemik kalitesinin ve kemik gücünün azalmasına bağlı daha fazla fraktür riski taşımakta olup bu hastalarda olan insülin eksikliği ve hiperglisemi osteoblast aktivitesini doğrudan etkilemektedir. Bu etki de ileri glikasyon son ürünlerinin ya da glikasyon son ürünleri reseptör dengesizliğinin rol oynadığı düşünülmektedir. Hiperglisemi ve oksidatif stres osteokalsin üretiminde negatif etkiye sahiptir. Wnt sinyal yolakları osteoblast ve osteoklast aktivitesindeki dengesizlik ile kemik kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca diyabetli hastalardaki osteoporozda insülin büyüme faktörlerinin ve PPAR-γ aktivasyonununda rol aldığı düşünülmektedir (81).

Tip 1 ve tip 2 DM tanılı hastalarda, literatürde çelişkili veriler bulunmasına rağmen, antihiperglisemik tedavi ile glisemik kontrol sağlanması, kemik yapısındaki değişiklerini önlemede önemli rol oynayabilir (81). Diyabetin iskelet sistemi üzerindeki etkileri üzerine yapılan son araştırmalar, tip 2 diabetes mellituslu hastaların bozulmuş veya zayıf glisemik kontrol, daha uzun hastalık süresi ve diyabetin komplikasyonları nedeniyle artmış kemik kırılganlığı riski altında olduğunu ortaya koymaktadır (82). Ancak özellikle yaşlı kadın

hastalarda tiazolidindionların kullanımının kemik üzerine olan olumsuz etkisinin, glisemik kontrol üzerine olan olumlu etkisini aşabileceğinden dikkat edilmelidir. İnkretinlerin ve DDP4 inh. lerinin ise kemik hücreleri üzerine olumlu etki yapabileceğini hayvan ve insan deneklerinde gösteren çalışmalar mevcuttur (81).

Tablo 11: Hipergliseminin kemik metabolizması ve kemik dokusu üzerine muhtemel etkileri (81)

HİPERGLİSEMİ/ DİABETES MELLİTUS ⇩	
OSTEOKLAST FONKSİYONU - Osteoklast sayısında artış - RANK-L artış	⇨ Kemik rezorpsiyonunda artış
OSTEOBLAST FONKSİYONU - Wnt sinyal değişikliği - Osteokalsin azalması - Osteoblast proliferasyonu	⇨ Kemik formasyonunda azalma
MEZENKİMAL HÜCRE DİFERASYONU - Adiposit diferasyon artışı - Osteoblast diferasyon azalması - PPAR- γ artışı - Rezistin ve adipsin artışı	⇨ Kemik formasyonunda azalma
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ - Tip 1 kollajen azalması - Kemik sertliğinde azalma - Kırılma azalma enerjisi	⇨ Kemik kalitesinde azalma

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif ve kesitsel gözlem çalışması Nisan 2018- Nisan 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğinde yürütülmüştür. Hastanemizin dahiliye polikliniğine başvuran 80 DM tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma 27.04.2018 tarih ve 2018.04.2.02.042 karar nolu Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir. Bütün hastalardan yazılı aydınlatılmış onamları alınmış olup çalışma protokolü 2008 Helsinki Bildirgesi ile uyumlu idi.

On sekiz yaş altı ve yetmiş yaş üstü, tip 1 DM, alkolizm, vücut kitle indeksi <18,5 kg/m2, kortikosteroid kullanımı, tiroid hastalığı, romatoid artrit ya da kollajen doku hastalığı, kronik böbrek hastalığı, bifosfonat kullanımı, primer ve sekonder hiperparatiroidi, D vitamin replasmanı, kalsiyum replasmanı, paget hastalığı, kemik tümör, kemik metastazı, obezite cerrahisi geçirmiş olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar kan şekeri regülasyonuna göre HbA1c <7 ve HbA1c ≥7 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmada birçok parametrenin incelenmesiyle birlikte major değişkenler osteokalsin, CTX, kemik spesifik alkalen fosfataz olarak belirlendi. Bu çalışmayla 3 major parametrenin diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonuyla ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla 2 grup hastanın başlangıç ve takip edilen 6. ayında tüm parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması, başlangıç ve 6. ay açısından gruplar arasında ve grup içi farklılık olup olmadığı, 3 major değişkenle diğer parametreler arasında korelasyon izlenip izlenmediği incelendi.

Hastalardan poliklinik başlangıç ve 6. ay rutin kontrolünde biyokimyasal ve hematolojik ölçümler için kan örnekleri alındı. Kan numuneleri en az 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-09:00 saatleri arasında antekübital venden alınmıştır.

Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde otomatik kan sayım cihazında MAPSS laser ölçüm tekniği ve LED Flow Cell teknolojisi kullanılarak çalışıldı. (Cell Dyn Sapphire Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois USA).

HbA1c testi ARKRAY Healthcare Pvt. Ltd. (Japonya) şirketinin Adams A1c HA-8180 analizöründe High Performance Liquid Chromatography (HPLC metod) ile ölçüldü.

Biyokimya ve hormon testleri için numuneler Becton Dickinson firmasına ait jel ayıraçlı biyokimya tüpüne alınmıştır. Pıhtılaşmayı takiben 1000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Santrifüj sonrası aynı gün, 3 saat içinde Roche Modular Analytics Cobas 8000

Immunoassay analizöründe rutin olarak ölçüldü. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Glukoz, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, fosfor, aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), trigliserit, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) gibi biyokimyasal parametreler fotometrik metotla, tiroid stimulan hormon (TSH), 25 hidroksi vitamin D (25-OH D vit), parathormon (PTH), Electro chemiluminescence immunoassay "ECLIA" (elektro kemilüminesans immünolojik test) yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Kemik spesifik alkalen fosfataz, rutin çalışma prosedüründe aynı gün içinde CLİA (kemilüminesans immünolojik test) yöntemi kullanılarak Liaison (İtalya) analizöründe çalışıldı.

Osteokalsin ve CTX için numune ayırma tüplerine porsiyonlanan serum, çalışma yapılıncaya kadar –80 ^{0}C derecede saklandı. Çalışma günü tüm numuneler yavaşça çözülerek oda ısısına gelmesi sonrası aynı gün içinde çalışıldı.

Ctx ölçümü ELİSA metod ile Mybiosource marka kit (USA) kullanılarak ölçüldü. Osteokalsin ölçümü ELİSA metod ile eBioscience marka kit (USA) kullanılarak Ciom-CA 2000 ve Biotek ELX800 cihazlarında manuel olarak çalışıldı.

Hastaların 6. ay rutin kontrolünde kemik dansitometre ölçümleri DMS marka (2016) stratos DR modeli (Fransa) ile yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standartsapma) yanısıra normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, başlangıç ve 6. ay karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, başlangıç ve 6. ay karşılaştırmalarında Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 hasta dahil edilmiş olup Grup 1 40, Grup 2 40 hastadan oluşmaktadır. HbA1c <7 olan hastalar Grup 1, HbA1c ≥7 arasındaki hastalar şeklinde sınıflandırılmıştır.

Tablo 12: GruplarınYaş ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

		<7 HbA1c n:40		≥7 HbA1c n:40		p+
Yaş		52,3±10,24		53,28±7,65		0,631*
	Erkek	17	42,50%	17	42,50%	
Cinsiyet	**Kadın**	23	57,50%	23	57,50%	1

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 13: Grupların Diyabet Süresi, Eğitim Durumları, Sigara ve Alkol Kullanımının Karşılaştırılması

		<7 HbA1c n:40		≥7 HbA1c n:40		p+
Diyabet Süre (Ay)		53,43±38,25		85,2±48,3		**0,002***
	Okur-Yazar	3	7,50%	3	7,50%	
	İlköğretim	25	62,50%	30	75,00%	
	Lise	1	2,50%	4	10,00%	
Eğitim Durumu	**Üniversite**	11	27,50%	3	7,50%	0,078
	Yok	33	82,50%	31	77,50%	
Sigara	**Var**	7	17,50%	9	22,50%	0,576
	Yok	38	95,00%	38	95,00%	
Alkol	**Var**	2	5,00%	2	5,00%	1

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Grup 2'nin diyabet süresi (ay) ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Grupların eğitim dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,078).

Grupların sigara kullanım varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,576).

Grupların alkol kullanım varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=1).

Tablo 14: Grupların kilo açısından karşılaştırılması

		<7 HbA1c n:40	≥7 HbA1c n:40	p
	Başlangıç	30,78±4,16	32,32±4,62	0,122
	6.Ay	31,16±4,28	32,61±4,83	0,158
BMI	**P**	**0,04**	0,325	

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi BMI: vücut kitle indeksi**

Grupların başlangıç ve 6.ay BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in 6.ay BMI ortalamaları, başlangıç BMI ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,04).

Tablo 15: Grupların Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması

		<7 HbA1c n:40	≥7 HbA1c n:40	p
	Başlangıç	123,95±31,47	180,05±48,92	**0,0001**
	6.Ay	130,03±39,75	170,85±51,94	**0,0001**
Glukoz	**P**	0,401	0,390	
	Başlangıç	31,85±10,74	30,52±10,52	0,576
	6.Ay	30,3±7,53	30,75±8,16	0,798
Üre	**P**	0,292	0,879	
	Başlangıç	0,69±0,19	1,32±4,17	0,340
	6.Ay	0,67±0,2	0,63±0,15	0,284
Kreatinin	**P**	0,447	0,307	
	Başlangıç	9,94±0,41	9,59±1,49	0,153
	6.Ay	10,15±0,39	9,96±0,42	**0,041**
Ca	**P**	**0,005**	0,108	
	Başlangıç	3,44±0,55	4,31±4,8	0,257
	6.Ay	3,52±0,54	3,61±0,67	0,499
P	**P**	0,499	0,368	
ALP	**Başlangıç**	67,68±19,72	81,89±37,36	**0,037**

	6.Ay	69,1±19,9	87,68±32,71	**0,003**
	p‡	0,604	0,103	
	Başlangıç	39,64±14,95	44,07±16,41	0,211
	6.Ay	43,73±16,78	46,28±17,84	0,512
PTH	**p‡**	0,099	0,496	
	Başlangıç	23,74±15,67	24,71±15,74	0,781
	6.Ay	24,58±12,76	27,18±15,81	0,421
ALT	**p‡**	0,725	0,166	
	Başlangıç	20,73±6,09	32,15±50,27	0,158
	6.Ay	21,98±6,31	24,28±11,25	0,263
AST	**p‡**	0,143	0,333	
	Başlangıç	25,13±13,9	16,57±4,43	**0,0001**
	6.Ay	22,15±11,88	15,97±5,49	**0,004**
25 OH D Vitamini	**P**	0,057	0,429	
	Başlangıç	6,29±0,40	8,35±1,44	**0,0001**
	6.Ay	6,33±4,28	8,09±1,29	**0,0001**
HbA1c	**p**	0,705	0,161	

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi Ca: Kalsiyum P: Fosfor ALP: Alkalen fosfataz PTH: Parathormon ALT: Alanin amino transferaz AST: Aspartat amino transferaz**

Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay glukoz ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Grup 1'in başlangıç ve 6.ay glukoz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,401). Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay glukoz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,390).

Grupların başlangıç ve 6.ay üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6.ay üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,292). Grup 2'in başlangıç ve 6.ay üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,879).

Grupların başlangıç kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,153). Grup 2'in 6.ay kalsiyum ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede düşük bulunmuştur (p=0,041). Grup 1'in 6.ay kalsiyum ortalamaları

başlangıç kalsiyum ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,005). Grup 2'in başlangıç ve 6.ay kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,108).

Grupların başlangıç ve 6.ay fosfor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1 ve grup 2'nin başlangıç ve 6.ay fosfor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,499 ve p=0,360).

Grup 1'in başlangıç ve 6.ay ALP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,604). Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay ALP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,103). Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay ALP ortalamaları <7 HbA1c grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,037, p=0,003).

Grupların başlangıç ve 6.ay PTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6.ay PTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,099). Grup 2'nin başlangıç ve 6.Ay PTH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,496).

Grupların başlangıç ve 6.ay ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6.ay ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,725). Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,166).

Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay 25 hidroksi vitamin D ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001, p=0,004). Grup 1'in başlangıç ve 6.ay 25 hidroksivitamin D ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,057). Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay 25 hidroksi vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,429).

Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay HbA1c ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001, p=0,0001). Grup 1'in ve grup2'nin başlangıç ve HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.705, p=0,161).

Tablo16: Grupların Lipid Profili, Hemogram Parametreleri

		<7 HbA1c n:40	≥7 HbA1c n:40	p*
Total Kolesterol	**Başlangıç**	204,53±45,63	208,7±56,31	0,717
	6.Ay	203,55±56,95	213,98±51,29	0,392
	p‡	0,863	0,582	
Trigliserid	**Başlangıç**	184,15±99,15	209,55±119,27	0,304
	6.Ay	156,43±96,71	185,15±188,71	0,394
	p‡	0,141	0,233	
HDL	**Başlangıç**	46,85±9,09	49,3±21,78	0,513
	6.Ay	48,13±9,97	47,65±11,06	0,841
	p‡	0,217	0,596	
LDL	**Başlangıç**	137,88±37,67	147,43±34,85	0,243
	6.Ay	142±35,79	147±36,15	0,536
	p‡	0,255	0,943	
Hemoglobin	**Başlangıç**	13,5±1,67	13,31±1,7	0,621
	6.Ay	13,7±1,72	13,33±1,93	0,367
	p‡	0,087	0,920	

***Bağımsız t testi ‡Eşlendirilmiş t testi LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein**

Grupların başlangıç ve 6.ay total kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1 ve grup 2'nin, başlangıç ve 6.ay total kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,863 ve p=0,582).

Grupların başlangıç ve 6.ay trigliserid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1 ve grup 2'nin başlangıç ve 6.aytrigliserid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,141 ve p=0,233).

Grupların başlangıç ve 6.ay HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1 ve grup 2'nin başlangıç ve 6.ay HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,217 ve p=0,596).

Grupların başlangıç ve 6.ay LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1 ve grup 2'nin başlangıç ve 6.ay LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,225 ve p=0,943).

Grupların başlangıç ve 6.ay hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1 ve grup 2'nin başlangıç ve 6.ay hemoglobin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,087 ve p=0,920).

Tablo 17: Grupların Kemik Döngü Belirteçlerinin Karşılaştırılması

		<7 HbA1c n:40	**≥7 HbA1c n:40**	**p**
Kemik spesifik alkalen fosfataz	**Başlangıç**	14,56±4,01	18,07±7,76	**0,013**
	6.Ay	14,99±4,07	17,67±6,43	**0,029**
	p‡	0,323	0,490	
Osteokalsin	**Başlangıç**	1,71±1,46	0,85±0,78	**0,002**
	6.Ay	2,47±1,67	2,57±3,98	0,880
	p‡	**0,004**	**0,011**	
CTX	**Başlangıç**	10,11±4,69	8,78±1,82	0,098
	6.Ay	11,70±4,17	10,56±2,15	0,128
	p‡	**0,0001**	**0,0001**	

***Bağımsız t testi ‡Eşlendirilmiş t testi**

Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,013, p=0,029). Grup 1'in başlangıç ve 6.ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,323). Grup 2'nin başlangıç ve 6.ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,490).

Grup 2'nin başlangıç osteokalsin ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede düşük bulunmuştur (p=0,002). Grup 1 ve grup 2'nin 6.ay osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,880). Grup 1'in 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,004). Grup 2'nin 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,011).

Grup 1 ve grup 2'nin başlangıç ve 6.ay CTX ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in 6.ay CTX ortalamaları başlangıç CTX ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin 6.ay CTX ortalamaları başlangıç CTX ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Tablo 18: Grupların Diyabet Tedavileri ve Kemik Dansitometrelerinin Karşılaştırılması

		<7 HbA1c n:40		≥7 HbA1c n:40		p+
İnsülin	**OAD**	37	92,50%	23	57,50%	**0,0001**
	İnsülin	3	7,50%	17	42,50%	
OAD+İnsülin	**İnsülin**	1	2,50%	3	7,50%	**0,001**
	1 OAD	16	40,00%	3	7,50%	
	2 OAD	14	35,00%	12	30,00%	
	3 OAD	6	15,00%	5	12,50%	
	4 OAD	1	2,50%	3	7,50%	
	İnsülin+OAD	2	5,00%	14	35,00%	
İlaç sayısı	**1,00**	17	42,50%	5	12,50%	**0,04**
	2,00	15	37,50%	19	47,50%	
	3,00	6	15,00%	10	25,00%	
	4,00	1	2,50%	3	7,50%	
Metformin		37	92,50%	35	87,50%	0,456
Glinid		1	2,50%	5	12,50%	0,09
Glitazon		7	17,50%	8	20,00%	0,775
DDP4INH		17	42,50%	25	62,50%	0,073
SU		6	15,00%	3	7,50%	0,288
SGLT2 INH		1	2,50%	9	22,50%	**0,007**
Kemik Dansitometre	**t Skoru >-1**	33	82,50%	31	77,50%	0,357
	t Skoru -1/-2,5	7	17,50%	7	17,50%	
	t Skoru >-2,5	0	0,00%	2	5,00%	

***Bağımsız t testi +Ki Kare testi**

Grup 2'nin insülin kullanım varlığı grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Grup 2'nin insülin ve oral antidiyabetik kullanım varlığı grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Grup 2'nin 3 ve 4 ilaç kullanım varlığı grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,04).

Grupların metformin kullanım dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,456). Grupların glinid kullanımı, glitazon kullanımı, DDP4 inhibitör kullanımı ve sülfanilüre kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,09; p=0,775; p=0,073 ve p=0,288).

Grup 2'nin SGLT-2 inhibitör kullanım varlığı grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık derecede yüksek bulunmuştur (p=0,007).

Grupların kemik dansitometreleri T skorları sonuç dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,357).

Tablo 19: Grupların 6.ay ve başlangıç bazı parametrelerinin fark ortalamaları

	<7 HbA1c	>7 HbA1c	p
BMI	0,38±1,12	0,32±2,01	0,304
HbA1C	0,04±0,62	-0,26±1,13	0,139
Glukoz	6,08±45,29	-9,2±66,87	0,277
Na	0,88±2,27	1,45±2,45	0,439
K	0,06±0,44	-3,23±20,95	0,746
Üre	-1,55±9,17	0,24±9,74	0,373
Kreatinin	-0,01±0,08	-0,69±4,19	0,548
Ca	0,21±0,44	0,37±1,43	0,931
P	0,08±0,7	0,04±1,11	0,623
ALP	0,68±15,78	4,73±20,61	0,623
PTH	4,08±15,29	2,2±20,26	0,697
ALT	0,84±15	2,46±11,05	0,613
AST	1,25±5,29	-7,88±50,84	0,942
GGT	-1,58±8,45	-2,68±20,46	0,923

Total Kolesterol	-0,98±35,5	5,28±60,11	0,491
Trigliserid	-27,73±116,56	-24,4±127,32	0,711
HDL	1,28±6,43	-1,65±19,51	0,923
LDL	4,13±22,57	-0,43±37,32	0,958
25 OH D Vitamini	-2,97±9,58	-0,6±4,72	0,353
Hemoglobin	0,21±0,74	0,02±1,4	0,693
Kemik spesifik Alkalen Fosfataz	0,43±2,73	-0,84±5,59	0,133
Osteokalsin	0,76±1,59	1,72±4,07	0,101
CTX	1,35±2,93	1,78±2,19	0,965

Grupların BMI, HbA1C, glukoz, Na, K, üre, kreatinin 6.ay- başlangıç fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grupların Ca, P, ALP, PTH, ALT, AST, GGT 6.ay- başlangıç fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grupların total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL 6.ay- başlangıç fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grupların 25 OH D vitamini, hemoglobin, kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin ve CTX 6.ay- başlangıç fark ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan hastalardan metformin, metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların biyokimyasal parametreleri de değerlendirilmiştir.

Tablo 20: Bazı ilaç kullanımlarına göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

		Metformin n:18	Metformin+DPP4 inh n:17	Metformin+ insülin n:3	pioglitazon+ diğer n:15	p
	Başlangıç	25,48±13,24	17,96±6,33	34,67±29,7	20,59±9,65	0,074
	6.ay	20,62±9,33	18,17±5,52	27,43±26,91	19,22±9,83	0,494
25 OH D Vitamini	**p**	0,115	0,846	0,06	0,407	
	Başlangıç	16,08±5,84	15,55±7,51	26,37±11,77	14,75±3,06	**0,039**
	6.ay	15,62±5,29	15,53±6,6	24,57±7,95	17,65±4,95	0,077
Kemik spesifik Alkalen Fosfataz	**p**	0,410	0,977	0,784	0,054	
	Başlangıç	2,1±1,59	0,73±0,78	1,3±1,16	1,2±1,51	**0,033**
	6.ay	2,59±1,81	2,07±0,91	2,06±1,48	2,53±2,02	0,764
Osteokalsin	**p**	0,143	**0,0001**	0,594	**0,022**	
	Başlangıç	10,01±1,65	15,96±22,2	9,65±1,83	8,13±1,54	0,340
	6.ay	11,31±0,79	12,84±5,83	10,07±2,1	9,45±3,01	0,093
CTX	**p**	**0,0001**	0,570	0,459	0,175	

***Bağımsız t testi ǂEşlendirilmiş t testi**

Tablo 21: Bazı ilaç kullanımlarına göre kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsin başlangıç değerlerininin karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Kemik spesifik Alkalen Fosfataz (başlangıç)	Osteokalsin (başlangıç)
Metformin / Metformin+ DPP4 inh	0,994	**0,02**
Metformin / Metformin+ insülin	**0,048**	0,778
Metformin / Pioglitazon+ diğer	0,928	0,237
Metformin+DPP4 inh / Metformin+ insülin	**0,037**	0,902
Metformin+DPP4 inh / Pioglitazon+diğer	0,983	0,75
Metformin+insülin / Pioglitazon+diğer	**0,024**	0,999

Metformin, metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların başlangıç ve 6. ay 25 OH D vitamini ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Metformin, metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların başlangıç kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,039).

Metformin ve insülin kullanan grupta kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları diğer grupların başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.048, p=0.037, p=0.024); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Metformin, metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların 6. ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,077). Bu grupların başlangıç ve 6. ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.410, p=0.977, p=0.784, p=0.054).

Metformin, metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların başlangıç osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,033).

Metformin kullanan grubun osteokalsin ortalamaları metformin+ DPP4 inh başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,02), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Metformin, metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların 6.ay osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,764).

Metformin kullanan grubun başlangıç ve 6.ay osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,143).

Metformin ve DPP4 inh kullanan grubun 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Metformin ve insülin kombinasyonu kullanan grubun başlangıç ve 6.ay osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,594).

Pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grubun 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Metformin, metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların başlangıç ve 6. ay CTX ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Metformin kullanan grubun 6.ay CTX ortalamaları başlangıç CTX ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Metformin ve DPP4 inh, metformin ve insülin, pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan grupların başlangıç ve 6. ay CTX ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.570, p=0.459, p=0.175).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus dünya genelinde yaygın bir endokrin metabolizma hastalığı olup nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler ve akut koroner sendrom, inme gibi makrovasküler komplikasyonlar ile karekterize kronik bir hastalıktır. Bu komplikasyonlar dışında diabetes mellitus, kemik yapısı, yoğunluğu, iskelet bütünlüğü ve kemik biyokimyasal belirteçleri de dahil olmak üzere kemik ve metabolizmasını etkileyebilmektedir ki bu etki genelikle göz ardı edilebilmektedir (82). Osteoporoz kemiğin yapısal yetmezliği olup düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimari yapısının bozulması ile karakterizedir (45). Yaşam süresinin uzaması ile en önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiş olup, buna bağlı sekonder fraktür gelişimi yaşla beraber artmaktadır (43). Kemik frajilitesindeki artış, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (45). Tip 2 diabetes mellituslu hastalar, sağlıklı bireylere göre kemik mineral yoğunluğu yüksek ancak fraktürlere karşı daha hassastırlar (82). Kötü glisemik kontrolün osteopeniye katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (83). Ayrıca tip 2 DM'nin neden olduğu kemik biyokimyasal belirteçlerdeki değişiklik tartışmalıdır (60).

Diyabetli hastalarda görülen KMY değişiklikleri ile ilgili çelişkili kanıtlar mevcuttur. Birçok çalışmada tip 1 DM hastalarında düşük KMY rapor edilmiştir. Ancak tip 2 DM hastalarında KMY çelişkilidir. Ayrıca diyabetli hastalarda kırık riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcut olup tip 1 DM'li hastalarda düşük KMY ve osteoporotik kırık riski arttığı ancak tip 2 DM'li hastalarda KMY artışına rağmen benzer bir kırık riski olduğu da bildirilmiştir (84).

Çalışmamızda tip 2 diabetes mellitustaki glisemik durum ve kemik döngüsü belirteçleri arasındaki ilişkiyi bulma amacıyla hastaların serum osteokalsin, CTX ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri ile kemik dansitometre sonuçlarını değerlendirdik.

Birçok çalışma glukoz ve kemik metabolizması arasındaki etkileşimi gösteren çok sayıda mekanizma olduğunu belirtmiştir. Bazı çalışmalar osteokalsin ve Wnt sinyal yolağından diğer çalışmalar ise insülin büyüme faktörü ve glikasyon ürünlerinin öneminde bahsetmiştir. Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarında osteokalsin etkisinin kemik metabolizması, glukoz metabolizması ve yağ kütlesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Lee ve ark. larının yaptığı çalışmada osteokalsin, glukoz metabolizmasını iyileştiren ve yağ kütlesini azaltan hormon olarak fonksiyon görmektedir. Ayrıca Ferron ve ark. yüksek yağlı diyet ile beslenen vahşi tip farelere rekombinant karboksile edilmemiş osteokalsin verilmesi pankreas β hücreleri ve

adipositlerdeki gen ekspresyonu regüle etmiş ve metabolik hastalıklar, obezite ve hiperglisemi gelişmesini engellediği belirtilmiştir (81).

Bizim çalışmamızda başlangıç osteokalsin düzeyi, grup 2'de (HbA1c≥7) grup 1 (HbA1c<7)'e göre düşük saptanmıştır. Netice olarak glisemik kontrolü iyi olan hasta grubunda kemik yapım belirteci olan osteokalsin düzeyi yüksek bulunmuştur. Ayrıca her iki grubun da 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Glukoz ortalamalarında anlamlı düşüş gözlenmemesine rağmen altıncı ayda saptanan anlamlı osteokalsin yüksekliğine yaşam tarzı değişikliği ve hasta gruplarının aldığı farklı antidiyabetik tedavi etkisine bağlı olabileceği tarafımızca düşünülmektedir. Benzer bir şekilde; Wang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, 237 tip 2 DM'li postmenopozal kadın ve 93 sağlıklı postmenopozal kadında HbA1c, osteokalsin, CTX, PINP düzeyleri değerlendirilmiştir. Osteokalsin ve PINP düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmış (sırasıyla $p< 0.001$, $p< 0.001$) ancak iki grup arasında CTX düzeyi anlamlı farklılık göstermemiş ($p=0.868$). Bizim çalışmamızda da CTX düzeyleri her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Wang ve ark. ları bu çalışmaları ile postmenopozal Tip 2 DM'li kadınlarda hiperglisemi ile kemik oluşumunun inhibe edildiğini, ancak kemik rezorpsiyonunun etkilenmediğini gösterilmiştir. Ayrıca zayıf glisemik kontrolün düşük kemik oluşumu seviyeleri ile ilişkili olduğu ve kemik kırılma riskini artırabileceği belirtilmiştir (85).

Bununla ilgili olarak; Achemlal ve arkadaşları tip 2 DM tanılı 35 erkek hasta ve sağlıklı 35 erkek bireyin kontrol grubu olarak aldığı çalışmada; kontrolsüz tip 2 DM olan erkeklerde kemik döngüsü biyokimyasal belirteçlerinin glisemik kontrol, gonadal ve hipofiz hormonal aks ile korelasyonunu araştırmayı amaçlamış. Makroanjiyopati, nefropati veya nöropati kanıtı olmayan ve metformin, sülfonilüre ya da her iki ilaç grubunu kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Sadece iki hastada proliferatif retinopati saptanmış. Serum osteokalsin, CTX, PTH, testosteron, östrojen, prolaktin, FSH, LH değerleri ölçülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer başlangıç osteokalsin değerleri bu çalışmada da saptanmıştır. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük osteokalsin düzeyi saptanmış ($p=0.012$). HbA1c ve CTX arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r:-0.41$, $p< 0.05$). Bu çalışma ile tip 2 DM'de kemik formasyonun değiştiğini ve glisemik kontrolün kemik turnoverını etkilediği gösterilmiştir (83). Osteokalsin düzeyinin, kan şekeri regülasyonu iyi olan grupta, diğer gruba göre yüksek olması diyabetin osteoblastik aktivite üzerinde anlamlı etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Bao ve ark. ları tarafından yapılan bir başka çalışmaya 59 tip 2 DM'li tanılı ve HbA1c seviyesi %7-10,9 olan hastalar alınmış ve 8 haftalık antihiperglisemik tedavi verilerek, kan parametreleri bazal değerler ile karşılaştırılmış. Antihiperglisemik tedavi olarak sülfonilüre, sülfonilüre ve alfa glukozidaz inhibitörü ya da insülin ve metformin kombinasyonu verilmiştir. Başlangıçta serum osteokalsin düzeyi ile açlık C-peptid düzeyi ve HOMA arasında pozitif korelasyon saptanmış (sırasıyla p=0.004, p=0.048) ancak serum osteokalsin düzeyi ile açlık plazma glukozu, HbA1c ve 24 saatlik ortalama kan glukozu arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0.023, p=0.004, p<0.001). Bazal değerler ile karşılaştırıldığında 8 haftalık antihiperglisemik tedavi sonrası osteokalsin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış (p=0,014). Yapılan bu çalışma ile serum osteokalsin konsantrasyonları glukoz kontrolü yükseldiği gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da grupların 6. ay kontrollerinde değerlendirilen HbA1c ve glukoz düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmemesine rağmen osteokalsin düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu artışta yaşam tarzı değişikliği ve antidiyabetik tedavi etkinliği olabilceğini akla getirmektedir.

Onyenekwu ve ark. ları tarafından Nijeryalı tip 2 DM hastaları ile diyabetik olmayan sağlıklı bireylerde yapılan çalışmada osteokalsin düzeyleri diyabetik grupta düşük saptanmış ve açlık plazma glukozu (r = 0.198, p = 0.003), HbA1c (r = 0.313, p <0.001), BMI (r = 0.331, p <0.001), bel çevresi (r = 0.339, p <0.001) ve trigliserid (r = 0.145, p = 0.040) ile ters ilişkili ancak HDL kolesterol (r = 0.166, p = 0.019) ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca osteokalsin düzeyi metabolik sendrom olmayan grupta yüksek bulunmuştur (Ortanca 8,75 ng / mL IQR [5,48-12,68] ng / mL) (63). Yapılan bu çalışmanın osteokalsin HbA1c ilişkisi bizim çalışmamızla benzer ancak trigliserid ve HDL kolesterol ile saptanan ilişki bizim çalışmamızda saptanmamıştır.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz majör parametrelerden biri olan CTX düzeyi grupların başlangıç ve 6.ay CTX ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemekle birlikte Grup 1 ve grup 2'nin; 6.ay CTX ortalamaları başlangıç CTX ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Arrieta ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmada; 11'i tip 2 DM tanılı 48 morbid obez kadın hastayı çalışma grubu ve 37 sağlıklı bireyi ise kontrol grubu olarak dahil edilmiş. Serum osteokalsin düzeyi diyabetik grupta diyabetik olmayan grup ile kıyaslandığında anlamlı düşük saptanmış (15.4 ± 3.6 ng/ml vs 22.1 ± 3.5 ng/ml, p<0.001), CTX düzeylerinde ise anlamlı farklılık saptanmamış (0.24 ± 0.1 vs 0.31 ± 0.2 ng/ml). Bizim çalışmamızda da başlangıç osteokalsin düzeyi glisemik kontrolü iyi olan grupta anlamlı düşük saptanmış ve başlangıç CTX düzeylerinde de gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Osteokalsin ve CTX düzeylerinin, insülin rezistansı ve

glukoz metabolizmasında rol oynadığı ve özellikle osteokalsin seviyelerinin kemiğin endokrin organ olarak metabolik etki rolünü göstermede yeni bir kanıt olarak mevcut kanıtlara eklenebileceği belirtilmiştir (87).

Wang ve ark. larının yapmış olduğu çalışmaya Çin popülasyonunda Şanghay bölgesinden 919 erkek ve 4171 postmenapozal kadın alınmış. Çalışma grubu; normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz regülasyonu ve tip 2 DM şeklinde 3 gruba ayrılmış. Osteokalsin, PINP ve CTX düzeyleri değerlendirilmiş. Kadınlarda değerlendirilen osteokalsin, bizim çalışmamıza benzer şekilde tip 2 DM'li grup normal glukoz tolerans grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.01$). Ancak bizim çalışmamızın aksine CTX düzeylerininde, tip 2 DM'li grup normal glukoz tolerans grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.01$). Ayrıca kadınlarda ölçülen osteokalsin değeri, insülin duyarlılığı ve HOMA-β ile ilişkilendirilmiş. PINP değeri ise anlamlı olarak HOMA-β, GUTT-ISI (insülin sensitivite indeksi) ve STU (Stumvoll faz insülin sekresyon indeksi) 1-2 ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiş ancak β-CTX sadece HOMA-β ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiş ($p=0.0015$). Erkeklerde ölçülen osteokalsin değeri ise; HOMA-β, GUTT-ISI P ve STU 1 ile anlamlı olarak korele bulunmuş. β-CTX ve HOMA-β arasında da anlamlı ilişkiler tespit edilmiş ($p= 0.0009$). Beta hücre fonksiyonu HOMA-β, STU-1 ve STU-2 ile değerlendirilmiş. Bu çalışmada kemik turnover belirteçlerinin Çinli erkek ve postmenapozal kadınlarda tip 2 DM, insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonu ile yüksek derecede ilişkili olduğunu belirtilmiştir (88).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer majör parametre olan kemik spesifik alkalen fosfataz grup 2 başlangıç ve 6.ay ortalamaları grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grupların başlangıç ve 6.ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Kulkarni ve arkadaşlarının benzer şekilde yapmış olduğu çalışmada 50 tip 2 diyabetli hasta ve 50 diyabetik olmayan sağlıklı bireyde osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyini tayin etmişler. Hastalar bizim çalışmamızda olduğu gibi HbA1c düzeylerine göre kontrolsüz (HbA1c>%7, n = 36) ve kontrollü (HbA1c <%7, n = 14) diyabetik gruplara ayrılmış. Osteokalsin düzeyi kontrolsüz diyabetik grup, kontrollü diyabetik grup ile kıyaslandığında anlamlı düşük saptanmış ($p < 0.001$) ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyi ise kontrolsüz diyabetik grubunda yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p<0.323$). Diyabet süresi beş yıldan fazla olan hastalarda HbA1c düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış ($p<0.042$) (82). Bizim çalışmamızda da glisemik kontrolü kötü olan grupta glisemik kontrolü iyi olan gruba kıyasla

başlangıç ostekalsin düzeyleri istatiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Ayrıca çalışmamıza benzer şekilde kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyi, glisemik kontrolü kötü olan grupta glisemik kontrolü iyi olan gruba kıyasla yüksek saptanmıştır ancak bizim çalışmamızda sonuç istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Benzer şekilde, Starup ve ark. larının yapmış oldukları diyabetik hastalarda kemik turnover belirteçlerinin değerlendirildiği meta analizde 22 çalışma raporlanmış ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri DM tanılı hastalarda yüksek saptanmış. Minerilizasyon enzimi olan kemik spesifik alkalen fosfatazın normal veya yüksek saptanması kemik matriksinin hipermineralize hale gelmesini ve diyabet hastalarındaki paradoks olan KMY artışına rağmen azalmış kemik kuvvetini açıklayabileceği düşünülmüştür (89).

Yang ve ark. larının 204 tip 2 DM tanılı Japon erkekte yapmış olduğu kesitsel çalışmada DPP-4 düzeyleri ile kemik döngü belirteçleri, femur boynu, radius KMY ilişkisini araştırmayı amaçlamışlar. Çalışma sonucunda multiple regresyon analizlerinde yaş, diyabet süresi, BMI, HbA1c, kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsinin DPP-4 ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Multivaryantlı logistik regresyon analizlerinde de serum DPP4 düzeyleri multiple vertebral fraktür varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Yapılan bir diğer kesitsel çalışmada da, Notsu ve ark. ları 204 erkek Japon tip 2 DM tanılı hastadaki serum DPP4 düzeylerinin kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsin ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (91). Bizim çalışmamızda da metformin ve DPP4 inh kullanan grubun 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ancak insülin+metformin dışındaki gruplar arasında ve başlangıç ve 6. ay kemik spesifik alkalen fosfataz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Hegazy ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada 40 postmenapozal diabetik kadın hasta çalışmaya alınarak iki gruba ayrılmıştır. Grup 1'e 12 hafta boyunca metformin; grup 2'ye ise sitagliptin tedavisi verilmiş. Açlık plazma glukozu, HbA1c anlamlı olarak düşüş saptanmış ve gruplar arası HbA1c anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grup 1 ve grup 2'de osteokalsin düzeyinde istatistiksel anlamlı olmayan düşüş saptanmıştır (92). Bizim çalışmamızda ise başlangıç ve 6. ayda metformin kullanan grupta istatiksel olarak anlamlı saptanmayan osteokalsin yüksekliği ve metformin+ DPP4 inh kombinasyonu kullanan grupta istatiksel olarak osteokalsin düzeyinde anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Van Lierop ve ark. ları tarafından 71 tip 2 DM'li erkek hasta ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş ve çalışma grubuna 24 hafta boyunca pioglitazon ya da metformin

tedavisi verilmiş. PINP, CTX, sklerostin seviyeleri değerlendirilmiş. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tip 2 DM'li hastalarda istatistiksel olarak yüksek serum sklerotin seviyeleri saptanmış ancak PINP seviyeleri anlamlı farklılık saptanmamış. Serum CTX seviyelerinde bizim çalışma grubumuzdaki pioglitazon ve diğer ilaç kombinasyonu alan gruba benzer şekilde pioglitazon alan grupta artış saptanmış (p:0.012) ancak metformin alan grupta bizim çalışmamızın aksine istatiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (p:0.001) (93).

Mori ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada tip 2 DM tanılı 58 hastada (80 yaş üzerindekiler çalışma dışı) serum ve üriner NTX, CTX, kemik spesifik alkalen fosfataz homosistein ve serum pentosidin seviyeleri 3 aylık pioglitazon ya da metformin tedavisi sonrası değerlendirilmiştir. Serum NTX, üriner NTX ve serum CTX seviyeleri pioglitazon alan grupta metformin alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Pioglitazon kullananlarda istatiksel olarak anlamlı ancak metformin kullananlarda istatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kemik spesifik alkalen fosfataz seviyeleri düşük saptanmıştır. Her iki tedavi grubu arasında değişiklik benzer gösterilmiş. Bu çalışma ile pioglitazonun tip 2 diyabetli Japon hastalarda yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kemik rezorpsiyonunu arttırdığını gösterilmiştir (94).

Kanazawa ve ark. larının tip 2 DM'li hastalarda kemik kütlesi ve ateroskleroz parametrelerinin ölçüldüğü çalışmasına 55 hasta dahil edilmiş. Hastalar pioglitazon ya da metformin kullananıman göre gruplara ayrılmış. Lomber vertebra, femoral boyun ve 1/3 radius KMY, kemik belirteçleri ve aterosklerotik parametreler değerlendirilmiş. Pioglitazon grubunda serum osteokalsinin tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azaldığı gösterilmiş ($p < 0.05$) ancak 12. ayda başlangıç değerine ulaşmıştır (95). Ancak bizim çalışmamızda ise metformin kullanan grubun başlangıç ve 6.ay osteokalsin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ayrıca pioglitazon ve diğer ilaç kullanan grubun 6.ay osteokalsin ortalamaları başlangıç osteokalsin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Daha fazla sayıda katılımcının dahil edildiği geniş ölçekli çalışmalar ile bu çalışmamızın sonuçlarının doğrulanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Sıkı dışlanma kriterleri nedeniyle çalışmaya başlangıçta dahil edilmesi planlanan hastaların bir kısmı çalışmadan dışlanmak zorunda kalmıştır. İkinci olara diyabet hastalarında kemik döngüsü, glukoz seviyesine bağlı olarak değişebilmektedir ve takip süresinin daha uzun süreli olmasının sonuçların anlamlılığı üzerinde etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmamız İstanbul ili Bağcılar bölgesinde benzer sosyoekonomik

popülasyonda yapılmış olup hastaların beslenme alışkanlıkları ve güneş ışığına maruziyet açısından göreceli homojenite sağlandığı düşünülse de bu çalışmanın sonuçlarının farklı toplumlara genelleme yapılmasının mümkün olmadığını düşünmekteyiz. Her ne kadar kemik metabolizaması ya da D vitamini sentezi ile etkileşebilecek ilaç kullanımı olan hastaları dışlamış olsakta, diyabetik hastalar çoklu ilaç kullanmakta ve beslenme alışkanlıklarında farklılık olmasının sonuçlar üzerine etkisi olabilmektedir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlı yönü ise antidiyabetik tedavinin majör parametrelerimiz olan osteokalsin, CTX ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri üzerine etkisi olabileceğinden planlanacak olan çalışmalarda ilaç kullanımında heterojenitenin azaltılması ve ilaç kullanımına göre hastaların çalışma grubuna alınması daha anlamlı sonuçlar ortaya koymaya yardımcı olabilecektir.

Bazı çalışmalar kemik döngüsü belirteçleri ve kronik sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır ve tip 2 diabetes mellitus bunlardan biridir. Bizim çalışmamızın amacı ise osteokalsin, CTX ve kemik spesifik alkalen fosfataz ile tip 2 DM'de glukoz regülasyonunun belirteci olan HbA1c ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamız da kan şekeri regülasyonu iyi ve kötü olan grupların kemik dansitometreleri T skorları sonuç dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemesine rağmen kemik döngü belirteçleri arasında farklılıklar saptanmıştır.

Çalışmamız da diyabet süresi arttıkça, hipergliseminin neden olduğu osteoblastik fonksiyonun inhibisyonuna bağlı olarak kemik döngüsü belirteçlerinden osteokalsin seviyesi düşük saptanmıştır. Kemik hiperminerilazyonu sebep olan kemik spesifik alkalen fosfataz ise kötü glisemik kontrolü olan hasta grubunda yüksek saptanmıştır. Ctx düzeylerinde takipte anlamlı yükseklik saptanması net mekanizması bilinmemekle birlikte diyet adaptasyonunundaki farklılığını düşündürmektedir. Pioglitazon içeren antidiyabetik kombinasynlarının sadece osteoklastik aktiviteyi artımadığı aynı zamanda osteoblastik aktivite üzerinde de anlamlı etkileri olabileceği göz önünde bulundurularak başlanması uygun olacaktır. Metformin, pioglitazon ve insüline göre göreceli olarak daha yeni olan DPPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin tam olarak ortaya konması için zamana ve yapılacak randomize kontrollü çalışmalara gerek olduğu görülmektedir. Çalışmamızın homojen hasta grupları ile yapılacak olan çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olup serum osteokalsin, CTX, kemik spesifik alkalen fosfataz tip 2 diabetes mellitustaki kemikte takip değişikliklerini izlemek için yardımcı olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al., IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Research and Clinical Practice, 2017. 128: p. 40-50.
2. Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, H., Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması). 13 Ekim 2010.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıklari Tanı ve Tedavi.2018.
4. Tucci JR, Importance of early diagnosis and treatment of osteoporosis to prevent fractures. The American journal of managed care, 2006. 12(7 Suppl): p. S181-90.
5. Wongdee K, Charoenphandhu N, Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. World journal of diabetes, 2011. 2(3): p. 41.
6. Jackuliak P, Kuzma M, Payer J, Antidiabetic drugs and their effect on bone: Vnitr Lek. 63(9): p. 609-616.
7. Lin X, Brennan-Speranza TC, Levinger I, Yeap BB. Undercarboxylated Osteocalcin: Experimental and Human Evidence for a Role in Glucose Homeostasis and Muscle Regulation of Insulin Sensitivity. Nutrients, 2018. 10(7).
8. Berisha Muharremi V, Osteocalcin and type 2 diabetes mellitus. 2014, Sveučilište u Zagrebu.
9. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B, Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2005. 3(2): p. 73-83.
10. Lee CY, Suzuki J, CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. Implant Dent, 2010. 19(1): p. 29-38.
11. Szulc P, Naylor K, Pickering ME, Hoyle N, Eastell R, Leary E., Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. Ann Biol Clin (Paris), 2018. 76(4): p. 373-391.
12. Hegde SS, Revankar AV, Patil AK., Identification of bone-specific alkaline phosphatase in saliva and its correlation with skeletal age. Indian J Dent Res, 2018. 29(6): p. 721-725.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıklari Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019.
14. Bağrıaçık P.D.N., Diabetes Mellitus Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Egitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997: p. 9-18.
15. Organization, W.H., Global report on diabetes. 2016.
16. Association, A.D., 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care, 2019. 42(Supplement 1): p. S139-S147.
17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2018.
18. Zheng Y., S.H. Ley, and F.B. Hu, Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews Endocrinology, 2017. 14: p. 88.

19. American Diabetes Association, Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. Diabetes care, 2018. 41(Supplement 1): p. S13-S27.
20. Satman İ, Diabetes mellitus tanı ve izleminde yeni kriterler ve belirlenme gerekçeleri. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. 3(3): p. 1-15.
21. Pota E, Gestasyonel diabetli gebelerde kanda insülin ve trigliserid düzeyleri bakılarak insülin rezistansı saptanması. 2019.
22. Korkmazer E, Arslan E, Akkurt Ö, Temur M, Çift T, Üstünyurt E, Gestasyonel diabetes mellitus olgularında postpartum glukoz tolerans testi uygulamasının oranları ve uygulanmamasının nedenleri. Perinatoloji Dergisi, 2018. 26(2): p. 69-73.
23. Inzucchi S, Sherwin RS, (2015). Endokrin Hastalıklar, In: Goldman's Cecil Medicine, Ed: Goldman L., Schafer AI., 24.edition. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.1493).
24. Satman İ, Diabetes mellitus: Giriş, sekonder komplikasyonlar. Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics, 2010. 3(1): p. 1-5.
25. Uludağ MO, Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). Diyabet ve Obezite, 2010: p. 39.
26. Kannel WB, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. Jama, 1979. 241(19): p. 2035-2038.
27. Grunnet ML, Cerebrovascular disease: diabetes and cerebral atherosclerosis. Neurology, 1963. 13: p. 486-491.
28. Duman T and Uludüz D, Diabetes Mellitus ve İnme. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2014. 7(4): p. 10-16.
29. Tanashian, M, et al, Carotid revascularization in type 2 diabetes mellitus. Significance of chronic hyperglycaemia. Angiologiia i sosudistaia khirurgiia:Angiology and vascular surgery, 2017. 23(4): p. 99-106.
30. Şatiroğlu Ö, Bostan M, Çiçek Y, Çetin M, Bozkurt E, Periferik arter hastalığı yaygınlığıyla aterosklerotik risk faktörleri arasında ilişki. Selçuk Üniv Tıp Derg, 2011. 27(4): p. 213-8.
31. King P, Peacock I, Donnelly R, The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. British journal of clinical pharmacology, 1999. 48(5): p. 643-648.
32. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A, Diyabetik nefropati. Acta Medica, 2004. 35(1): p. 12-17.
33. Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M., Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni, 2015. 53: p. 16-19.
34. Yalçin N, Alver S, Uluhatun N. Classification of retinal images with deep learning for early detection of diabetic retinopathy disease. in 2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU). 2018. IEEE.
35. Aydın K, Gürlek A (2013) İç Hastalıkları Dergisi.2013. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarında biyobelirteçlerin yeri.20:65-72
36. Pain DN. (2019) Van Med J. Diyabetik Nöropatik Ağrılı Hastalarda Kaplıca Tedavisinin Ağrı, Uyku ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. 26(2): 186-194
37. Terzi M, Cengiz N, Diyabetik nöropati. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2009. 21(1).

38. Braunstein G.D., et al., (2016). Endokrin Hastalıklar ve Metabolik Hastalıklar, In: Cecil Essentials of Medicine, Ed: Ivory J. Benjamin, Wing J.E., Fitz G., 9.edition, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.667)
39. Braunstein G.D., et al., (2016). Endokrin Hastalıklar ve Metabolik Hastalıklar, In: Cecil Essentials of Medicine, Ed: Ivory J. Benjamin, Wing J.E., Fitz G., 9.edition, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.666)
40. Dali, T.B.A.B., Östrojen Reseptör Alfa Geni Xba I Ve Pvu Ii Polimorfizmlerinin Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda İncelenmesi.
41. Akyüz G, Ofluoğlu D, Osteoporozda ağrı ve yaşam kalitesi. Y Gökçe Kutsal, editör. Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: p. 204-11.
42. Kanis J.A., Diagnosis and Clinical Aspects of Osteoporosis, in Pocket Reference to Osteoporosis. 2019, Springer. p. 11-20.
43. Kutlu R, Çivi S, Pamuk G, Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Sıklığı ve FRAX™ Skalası Kullanılarak 10 Yıllık Kırık Riskinin Hesaplanması. Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tup ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi, 2012. 15(2).
44. Lane NE, Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol, 2006. 194(2 Suppl): p. S3-11.
45. Umay E, Tamkan U, Gündoğdu İ, Umay S, Çakcı A., Osteoporoz risk faktörlerinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi. Türk Osteoporoz Dergisi, 2011. 17(2): p. 44-50.
46. Tüzün F, Osteoporozun Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi
47. Kanis J., et al., The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporosis international, 2007. 18(8): p. 1033-1046.
48. Şen N and Tuncer T, Osteoporoz Patofizyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics, 2012. 5(3): p. 11-16.
49. Cosman F, et al., Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2014. 25(10): p. 2359-2381.
50. Kutlu M and Odabaşi E, Kemik doku ve fizyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology, 2004. 2(2): p. 73-89.
51. Topaloğlu U, Ketani M A, Saruhan B G, Kemik Doku ve Kemikleşme Çeşitleri. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 2017. 10(1): p. 62-71.
52. Atmaca A, Sekonder Osteoporoz. Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics, 2011. 4(2): p. 47-53.
53. Ölmez Ü, I. Epidemiyoloji.
54. Greenspan S L, et al., (2016). Kemik Hastalıkları ve Kemik Mineral Metabolizması, In:Cecil Essentials of Medicine, Ed: Ivory J. Benjamin, Wing J.E., Fitz G., 9.edition, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.758).
55. Aydil S, Osteoporozda Egzersiz Programının Solunum Fonksiyonlarına ve Yaşam Kalitesine Etkisi. İstanbul 70. Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim v eAraştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.

56. Greenspan S L, et al., (2016). Kemik Hastalıkları ve Kemik Mineral Metabolizması, In:Cecil Essentials of Medicine, Ed: Ivory J. Benjamin, Wing J.E., Fitz G., 9.edition, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.759).

57. Akpolat V A, Osteoporoz Tanısında Kullanılan Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemleri. Dicle Tıp Dergisi. 35(3): p. 216-220.

58. Camacho P M, et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis, Endocrine Practice, 2016. 22(s4): p. 1-42.

59. Holloway-Kew, K.L., et al., Bone Turnover Markers in Men and Women with Impaired Fasting Glucose and Diabetes. Calcified tissue international, 2019: p. 1-6.

60. Delmas P, Eastell R, Garnero P, Seibel M, Stepan J., The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporosis international, 2000. 11(18): p. S2-S17.

61. Haspolat K and Soker M, Kemige Ait Biyokimyasal Degerler Ve Onkoloji. Dicle Tip Dergisi (Journal Of Medical School), 2002. 100(29): p. 3.

62. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Journal of the American Medical Association, 2001. 285(6): p. 785-795.

63. Onyenekwu CP, Azinge EC, Egbuagha EU, Okpara HC. Relationship between plasma osteocalcin, glycaemic control and components of metabolic syndrome in adult Nigerians with type 2 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2017. 11(4): p. 281-286.

64. Wheater G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. Journal of translational medicine, 2013. 11(1): p. 201.

65. Elçi A, Postmenopozal kadınlarda serum total osteokalsin ve gamma karboksi glutamat kalıntısı taşımayan osteokalsin oranı ile kemik mineral dansitesi ölçümünün karşılaştırılması. Tez. İstanbul, 2004: p. 1-64.

66. Hannon, R., et al., Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. Journal of Bone and Mineral Research, 1998. 13(7): p. 1124-1133.

67. Szulc P., Naylor K, Hoyle N, Eastell R, Leary E et al., Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. Osteoporosis International, 2017. 28(9): p. 2541-2556.

68. Hanson DA, et al., A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: Quantitation of type I collagen cross- linked N- telopeptides in urine. Journal of Bone and Mineral Research, 1992. 7(11): p. 1251-1258.

69. Rosen H, et al., Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates. Calcified tissue international, 1998. 63(5): p. 363-368.

70. Thomas C and Devika S, Bone turnover markers. Australian Prescriber, 2012. 35(5).

71. Greenspan S L, et al., (2016). Kemik Hastalıkları ve Kemik Mineral Metabolizması, In:Cecil Essentials of Medicine, Ed: Ivory J. Benjamin, Wing J.E., Fitz G., 9.edition, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.761).

72. Rosen C, (2015). Kemik Mineral Metabolizması Hastalıkları, In: Goldman's Cecil Medicine, Ed: Goldman L, Schafer A I, 24.edition. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.1583).

73. Greenspan S L, et al., (2016). Kemik Hastalıkları ve Kemik Mineral Metabolizması, In:Cecil Essentials of Medicine, Ed: Ivory J. Benjamin, Wing J.E., Fitz G., 9.edition, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.762).

74. Boysan Ş N, Anabolik Tedavi Endikasyonları ve Ardışık Tedaviler. Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics, 2017. 10(2): p. 78-84.

75. Delmas P D, et al., Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four year results from a randomized clinical trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. 87(8): p. 3609-3617.

76. Barrett-Connor E., et al., Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. New England Journal of Medicine, 2006. 355(2): p. 125-137.

77. Reginster J Y, R. Deroisy, and I. Jupsin, Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998), 2003. 39(2): p. 89-101.

78. Reginster J Y , et al., Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 2005. 90(5): p. 2816-2822.

79. Rosen C, (2015). Kemik Mineral Metabolizması Hastalıkları, In: Goldman's Cecil Medicine, Ed: Goldman L., Schafer AI., 24.edition. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri (p.1584).

80. Kuhl H, Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. Maturitas, 2005. 51(1): p. 83-97.

81. Montagnani A. and Gonnelli S., Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013. 15(9): p. 784-791.

82. Kulkarni S V, et al., Association of glycemic status with bone turnover markers in type 2 diabetes mellitus. International Journal of Applied and Basic Medical Research, 2017. 7(4): p. 247.

83. Achemlal L, et al., Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. Clinical rheumatology, 2005. 24(5): p. 493-496.

84. Fixen C W and Fixen D R, Managing and maintaining bone mineral density in diabetes patients with pharmacotherapy. Expert opinion on pharmacotherapy, 2017. 18(18): p. 2001-2006.

85. Wang L, Li T, Liu J, Wu X, Wang H, Li X,et al., Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study. BMC endocrine disorders, 2019. 19(1): p. 31.

86. Bao, Y Q, et al., Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2011. 38(1): p. 50-54.

87. Arrieta F, et al., Serum Concentrations of Osteocalcin (OC) and Beta-Cross Laps (Beta-CTx) and Insulin Resistance in Morbid Obese Women with and without DM2. Glob J Obes Diabetes Metab Syndr, 2017. 4(3): p. 072-076.

88. Wang J, et al., Association of bone turnover markers with glucose metabolism in Chinese population. Acta Pharmacologica Sinica, 2017. 38(12): p. 1611.

89. Starup-Linde J, et al., Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients.a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. Osteoporosis International, 2014. 25(6): p. 1697-1708.

90. Yang Y, et al., Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone metabolism and the possible underlying mechanisms. Frontiers in pharmacology, 2017. 8: p. 487.

91. Notsu M., et al., Serum dipeptidyl peptidase- 4 is associated with multiple vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. Clinical endocrinology, 2016. 84(3): p. 332-337.

92. Hegazy S K, Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. Journal of bone and mineral metabolism, 2015. 33(2): p. 207-212.

93. Van Lierop A, et al., Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus. European journal of endocrinology, 2012. 166(4): p. 711-716.

94. Mori H, Okada Y, and Tanaka Y, The Effects of Pioglitazone on Bone Formation and Resorption Markers in Type 2 Diabetes Mellitus. Internal medicine, 2017. 56(11): p. 1301-1306.

95. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Sugimoto T,2010. Baseline atherosclerosis parameter could assess the risk of bone loss during pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus. Osteoporosis International, 21(12), 2013–2018:10.1007/s00198-009-1161

7. ÖZGEÇMİŞ

A. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Burçak Karadeniz

Doğum yeri ve tarihi: İzmit, 26.02.1987

Uyruğu: TC

Telefon: 05368213658

Mail adresi: burcakkaradeniz@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce, İtalyanca

B. EĞİTİMİ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006-2012

Kadıköy Anadolu Lisesi, 2001-2006

Ahmet Rasim İlköğretim Okulu, 1993-2001

C. ÜNVANLARI VE MESLEKİ DENEYİMİ

Pratisyen hekim, Vakfıkebir Devlet Hastanesi Acil Servis, 2012

Araştırma görevlisi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2015

Asistan hekim, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2015-

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Karar Formu

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında; Hasta Yaşının, Hastalık Süresinin, Glisemik Kontrolün ve Eşlik Eden Kormorbiditelerinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bağcılar EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2. Kat (Biyokimya Laboratuarı yanı) Merkez Mahallesi Mimar Sinan Caddesi 6. Sokak BAĞCILAR
	TELEFON	0 (212) 440 40 00/1053
	FAKS	0-212-4404269
	E-POSTA	behkaetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Burçak Karadeniz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz PROSPEKTİF TEZ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

SAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında; Hasta Yaşının, Hasta Süresinin, Glisemik Kontrolün ve Eşlik Eden Kormorbiditeleri Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24/04/2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	24/04/2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	24/04/2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2018.04.2.02.042**	**Tarih: 27/04/2018**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında; Hasta Yaşının, Has Süresinin, Glisemik Kontrolün ve Eşlik Eden Kormorbiditele Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç. Dr. Adil Polat**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İ
Doç. Dr. Adil Polat	Kalp ve Damar Cerrahisi	Bağcılar EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Nilüfer Kale İçen	Nöroloji	Bağcılar EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. İrfan Şahin	Kardiyoloji	Bağcılar EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Aynur Özen	Nükleer Tıp	Bağcılar EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Meltem Erol	Pediatri	Bağcılar EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Mürselin Güney	İç Hastalıkları	Bağcılar EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Işıl Onat	Halk Sağlığı Uzmanı	Esenyurt İlçe Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Yard. Doç. Burak Önal	Farmakolog	Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Alev Meltem Ercan	Biyofizik Uzmanı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Yeter Kılıç	Avukat	Özel Hukuk Bürosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Deniz Özen	Sivil Üye	İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza: