T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS TANISINI YENİ ALMIŞ VE SON ÜÇ AY İÇİNDE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ İLE KOMBİNE METFORMİN VE MONOTERAPİ METFORMİN TEDAVİSİ BAŞLANMIŞ BİREYLERDE TEDAVİNİN KEMİK DANSİTOMETRESİ, VİTAMİN D, KEMİK SPESİFİK ALP VE OSTEOKALSİN ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Damla YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS TANISINI YENİ ALMIŞ VE SON ÜÇ AY İÇİNDE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ İLE KOMBİNE METFORMİN VE MONOTERAPİ METFORMİN TEDAVİSİ BAŞLANMIŞ BİREYLERDE TEDAVİNİN KEMİK DANSİTOMETRESİ, VİTAMİN D, KEMİK SPESİFİK ALP VE OSTEOKALSİN ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Damla YILDIZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında değerli katkı ve görüşlerinden dolayı tez danışmanım hastanemiz İç Hastalıkları kliniği eğitim sorumlusu Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Mesleki tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Aytekin GÜVEN'e, akademik bilgi ve deneyimi ile her zaman yol gösterici Doç. Dr. Bennur ATAY'a

Nöbetlerimde ve poliklinik çalışma şartlarında beni sabırla dinleyen ve destekleyen Başasistan Uzm. Dr. Ceren GÜR ve Doç. Dr. Emel SAĞLAM'a,

Gittiğim tüm rotasyonlarda öğretilerinden yararlandığım, bilgi ve tecrübeleri ile her daim yol gösteren hocalarıma,

Tez hazırlık sürecinde tez hastalarına ulaşmamda katkısı büyük uzmanlarımıza,

Son olarak bütün eğitim hayatım boyunca benden maddi manevi desteğini esirgemeyen sevgili aileme, tez süresince birlikte oynadığımız oyunlardan mahrum bıraktığım yeğenlerim Eymen Yaşar ve Hiranur ACAR'a

Teşekkür ederim.

Dr. Damla YILDIZ

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **x**

ÖZET ..... **xvii**

ABSTRACT ..... **xix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Diabetes Mellitus Tarihçesi 3

2.1.2. Tanımı ve Tanısı 3

2.1.3. Epidemiyoloji 5

2.1.4. Sınıflandırma 5

2.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 7

2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 7

2.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 8

2.1.4.4. Diğer Özel Tip Diyabetler 9

2.1.5. Diabetes Mellitus Taraması 9

2.1.6. Diabetes Mellitus Komplikasyonları 10

2.1.6.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 11

2.1.6.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar 11
2.1.6.1.2. Serebrovasküler hastalıklar 11
2.1.6.1.3. Periferik Arter Hastalığı 12
2.1.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 12
2.1.6.2.1. Diyabetik Retinopati 12
2.1.6.2.2. Diyabetik Nefropati 13
2.1.6.2.3. Diyabetik Nöropati 14
2.1.7. Diabetes Mellitusun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 15
2.1.7.1. İnsülin Salgısını Artıran (Sekretagog) İlaçlar 15
2.1.7.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar 15
2.1.7.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri 17
2.1.7.4. İnsülinomimetik İlaçlar 17
2.1.7.5. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler) 19
2.1.7.6. İnsülin Tedavisi 20
2.2. OSTEOPOROZ 22
2.2.1. Tarihçesi 22
2.2.2. Tanımı ve Tanısı 22
2.2.3. Epidemiyoloji 23
2.2.4. Patofizyoloji 24
2.2.5. Risk Faktörleri 25
2.2.6. Sınıflandırma 26

2.2.6.1. Primer Osteoporoz 26
2.2.6.1.1. Tip I Osteoporoz (İnvolüsyonel Osteoporoz Tip I) 26
2.2.6.1.2. Tip II Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip II) 27
2.2.6.2. Sekonder Osteoporoz 27
2.2.6.3. Diğer Osteoporoz Tipleri 29
2.2.7. Osteoporozun Klinik Bulguları 30
2.2.8. Osteoporoz Taraması 30
2.2.9. KMY Ölçüm Teknikleri 31
2.2.9.1. Single Photon Absorbtiometry (SPA): 31
2.2.9.2. Dual Photon Absorbtiometry (DPA) 31
2.2.9.3. Quantitative Computerised Tomography (QCT) 32
2.2.9.4. Ultrasonik yöntemler 32
2.2.9.5. Single Energy X-Ray Absorbtiometry (SEXA) 32
2.2.9.6. Radyographyc Absorbtiometry (RA) 32
2.2.9.7. Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (DXA) 33
2.2.10. KMY Sonuçlarının Yorumlanması 34
2.2.11.KMY Ölçüm Sıklığı 34
2.2.12. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri 34
2.2.12.1. Kemik Yapım Belirteçleri 35
2.2.12.2. Kemik Yıkım Belirteçleri 37
2.2.13. Osteoporoz Tedavisi 38
2.2.13.1. Osteoporoz Nonfarmakolojik Tedavisi 38

2.2.13.2. Osteoporoz Farmakolojik Tedavisi 39

2.2.14. Osteoporoz ve Diabetes Mellitus 41

3. GEREÇ VE YÖNTEM 42

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 43

4. BULGULAR 45

5. TARTIŞMA 63

6. SONUÇ 73

7. ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR 74

8. KAYNAKÇA 75

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri 4

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması 6

Tablo 3. MODY'nin Sık Görülen Tipleri 9

Tablo 4. Diyabet Riski Yüksek Bireyler ve Önerilen Tarama Sıklığı 10

Tablo 5. DR Taramasının Periyodik Dağılımı 13

Tablo 6. Nöropati Sınıflandırması 14

Tablo 7. İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri 21

Tablo 8. Osteoporoz Tanı Ölçütleri 23

Tablo 9. Osteoporoza Yönelik Risk Faktörleri 25

Tablo 10. FRAX Kırık Riski Değerlendirme Modeline Dahil Edilen Risk Faktörleri 25

Tablo 11. Osteoporozun Sınıflandırılması 26

Tablo 12. Tip1 ve Tip2 Osteporoz Karşılaştırılması 27

Tablo 13. Sekonder Osteoporoz Yapan Nedenler 28

Tablo 14. Düşme ve Omurga Dışı Kırıkları için Risk Faktörleri 30

Tablo 15. Osteoporoz Açısından Taranması Önerilen Hasta Grubu 31

Tablo 16. KMY Ölçüm Yöntemleri ve Nitelikleri 33

Tablo 17. WHO Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz Tanımı 34

Tablo 18. Kemik Döngü Belirteçleri 35

Tablo 19. Diabetes Mellitusun Kemiğe Olumsuz Etki Mekanizmaları 41

Tablo 20. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Gruplarının Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 46

Tablo 21. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması ... 47

Tablo 22. Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokolleri Uygulanan Gruplar Arasında Kemik Mineral Yoğunluğu ve Dansitometri Bulgularının Karşılaştırılması 48

Tablo 23. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Kemik Metabolizması Parametrelerinin Karşılaştırılması 49

Tablo 24. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Metabolik ve Biyokimyasal Parametre Ölçümlerinin Karşılaştırılması 51

Tablo 25. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Hematolojik Parametre Ölçümlerinin Karşılaştırılması 52

Tablo 26. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Elektrolit, Mineral ve Mikrobesin Düzeylerinin Karşılaştırılması 53

Tablo 27. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Hormon ve Lipid Profili Ölçümlerinin Karşılaştırılması 54

Tablo 28. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus Hastalarında SGLT-2 Türlerine Göre Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 55

Tablo 29. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında SGLT-2 Türlerine Göre 0. ve 6. Ay Çeşitli Parametre Ölçümlerinin Karşılaştırılması 56

Tablo 30. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Metformin + SGLT-2 İnhibitörü Grubunda Olan Bireylerde Değişim Skorlarının Korelasyon Analizi.... 58

Tablo 31. Metformin + SGLT-2 İnhibitörü Grubunun HbA1c, Fosfor, Amilaz ve Albümin Değişim Skorları Üzerindeki Etkisine İlişkin Yol Analizi Sonuçları..... 60

Tablo 32. Kemik Metabolizmasıyla İlişkili Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimlerin Birbiriyle Olan İlişkileri 61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yeni tanı almış diabetes mellitus hastalarında tedavi gruplarının ve SGLT-2 inhibitörü türlerinin dağılımı. 45

Şekil 2. Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı korelasyon gösteren değişkenlerin (HBA1C, Fosfor, Amilaz ve Albümin değişimleri) tedavi grubu ile ilişkisini gösteren korelasyon matrisi. 59

Şekil 3. Sodyum glukoz ko-taşıyıcı 2 inhibitörlerinin (SGLT-2i'ler) mineral metabolizması üzerindeki etkisi. 66

SİMGELER VE KISALTMALAR

$1,25(OH)_2D$: 1,25 Dihidroksivitamin D

25(OH)D : 25 Hidroksivitamin D

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ABI : Ankle Brakial İndeks

AGEs : İleri Glikasyon Son Ürünleri

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AMPK : Adenosin Monofosfat ile Aktive Olan Protein Kinaz

APG : Açlık Plazma Glukozu

Asp : Aspart

AST : Aspartat Aminotransferaz

ATP : Adenozin Trifosfat

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

B-ALP : Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BMC : Bone Mineral Content

BMD : Bone Mineral Density

BMI : Body Mass Index

BMP-smad : Bone Morphogenetic Proteins

BNP : B tipi Natriüretik Peptid

BUA : Geniş Bant Ultrason Zayıflaması

cOC : Karboksillenmiş Osteokalsin

CRP : C-Reaktif Protein

CTx : Tip I Kollajenin C-terminal Telopeptidi

D3 : Kolekalsiferol (D3 Vitamini)

Deg : Deglutec

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DMS : Densitometry Management System

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DPA : Dual Photon Absorptiometry

DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4

D-PYR : Deoksipiridinolin

DR : Diyabetik Retinopati

DXA : Dual-energy X-ray Absorptiometry

ECLIA : Elektrokemilüminesans Immunoassay

eGFR : Estimated Glomerular Filtration Rate

EKG : Elektrokardiyografi

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FDA : Food and Drug Administration

FGF-23 : Fibroblast Growth Faktör 23

FRAKTÜRK : Fraktür Riski Değerlendirme Aracı (Türk Uyarlaması)

FRAX : Fracture Risk Assessment Tool

GAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz

GBM : Glomerüler Bazal Membran

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

GLP-1A : Glucagon-Like Peptide-1 Agonist

GLUT-4 : Glukoz Taşıyıcı Tip 4

GnRH : Gonadotropin Salıverici Hormon

HB : Hemoglobin

HbA1c : Hemoglobin A1c

HCT : Hematokrit

HDL : High-Density Lipoprotein

HFmrEF : Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction

HFpEF : Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

HFrEF : Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

HHD : Hiperosmalar Hiperglisemik Durum

HLA : Human Leukocyte Antigen

HT : Hipertansiyon

I : İyot

IGF-1 : Insulin-Like Growth Factor-1

IL-1 : Interleukin-1

IL-6 : Interleukin-6

IOF : International Osteoporosis Foundation

KB : Kan Basıncı

KIM-1 : Kidney Injury Molecule-1

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

L1-L4 : Lomber Vertebra 1-4

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LDL : Low-Density Lipoprotein

Lis : Lispro

M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor

MEN 2A/2B : Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A/2B

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

MÖ : Milattan Önce

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS : Milattan Sonra

NaI : Sodyum İyodür

NEU : Nötrofil

NF-kB : Nuclear Factor Kappa B

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey

NPA : Nötral Protamin Aspart

NPH : Nötral Protamin Hagedorn

NPL : Nötrol Protamin Lispro

NT-proBNP : N-terminal pro–B-type Natriuretic Peptide

NTx : N-terminal Telopeptide of Type I Collagen

NYHA III–IV : New York Heart Association Sınıf 3-4

OC : Osteokalsin

OD : Otozomal Dominant

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

OP : Osteoporoz

OPG : Osteoprotegerin

P1CP : Type I Procollagen C-terminal Propeptide

P1NP : Type I Procollagen N-terminal Propeptide

PAH : Periferik Arter Hastalığı

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PG : Plazma Glukozu

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PLT : Platelet

PPAR-γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma

PTH : Paratiroid Hormonu

PTH1R : Paratiroid Hormonu 1. Reseptörü

PTHrP : Parathyroid Hormone-related Peptide

PYD : Piridinolin

QCT : Quantitative Computerised Tomography

QUS : Kantitatif Ultrason

RA : Radyographye Absorbtiometry

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

RAS : Renin-Anjiotensin Sistemi

RNA : Ribonükleik Asit

SD : Standart Sapma

SEXA : Single-Energy X-ray Absorptiometry

SGLT-2 : Sodium-Glucose Co-Transporter-2

SGLT-2i : Sodium-Glucose Co-Transporter-2 inhibitor

SOS : Speed of Sound

SPA : Single-Photon Absorptiometry

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SUR : Sülfonilüre Reseptörü

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TGF-β : Transforming Growth Factor-Beta

TNF-α : Tumor Necrosis Factor-Alpha

tOC : Total Osteokalsin

TRAP-5b : Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevelans Çalışması

TZD : Tiyazolidindion

ucOC : Düşük Karboksillenmiş Osteokalsin

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WBC : White Blood Cell

WHO : World Health Organization

YRG : Yüksek Risk Grup

ZnT8 : Zinc Transporter 8

DİABETES MELLİTUS TANISINI YENİ ALMIŞ VE SON ÜÇ AY İÇİNDE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ İLE KOMBİNE METFORMİN VE MONOTERAPİ METFORMİN TEDAVİSİ BAŞLANMIŞ BİREYLERDE TEDAVİNİN KEMİK DANSİTOMETRESİ, VİTAMİN D, KEMİK SPESİFİK ALP VE OSTEOKALSİN ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve Amaç: Osteoporoz ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), metabolik süreçlerde ortak mekanizmalar paylaşan ve sıklıkları giderek artan iki önemli hastalıktır. Diyabetin iyi metabolik kontrolü kemik sağlığını desteklese de bazı antidiyabetik ilaçlar kemik metabolizması üzerine doğrudan etkiler gösterebilir. Bu çalışmanın amacı, T2DM tanısı yeni konmuş ve benzer demografik, dansitometrik özellikler gösteren bireylerde metformin monoterapisi ile metformin + sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü (SGLT-2i) kombinasyonunun kemik metabolizması üzerindeki etkilerini biyokimyasal ve hormonal parametreler aracılığıyla değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2025 – 1 Eylül 2025 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları polikliniğine başvurusunda T2DM tanısı alan, monoterapi metformin ve metformin kombine SGLT-2 inhibitör tedavisi başlanan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların her vizitte fizik muayeneleri, demografik özellikleri, bilinen hastalıkları kaydedildi. Hastaların başlangıç ve 6.ay hemogram ve biyokimyasal parametreleri, 25-hidroksivitamin D düzeyleri, kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsin düzeyleri çalışıldı. Araştırmamızda monoterapi metformin başlanan bireyler kontrol grubu olarak seçildi. Başlangıç kemik dansitometre ölçümü DMS marka 2016 model Stratos dR ile yapıldı ve hastaların T skorları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda grupların başlangıçta yapılan kemik ölçümlerinde L1–L4 T skoruna göre sınıflamada, her iki grupta da çoğunlukla normal kemik yoğunluğuna sahip bireylerin yer aldığı görülmüştür (metformin %64,3; metformin + SGLT-2 inhibitörü %60,7; $p>0,05$). Dansitometrik olarak benzer dağılıma sahip gruplarda gruplar arası karşılaştırmalar ($p_ı$ değerleri) yapıldığında başlangıç (0. ay) ve takip (6. ay) dönemlerinde kemik spesifik alkalen fosfataz, 25-hidroksivitamin D, osteokalsin, kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri arasında anlamlı fark

saptanmamıştır (p_1>0,05). Her bir grubun kendi içinde 0. ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında (p_2 değerleri), hem metformin (p_2<0,05) hem de metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda (p_2<0,05) 25-hidroksivitamin D düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bu durum, her iki tedavi protokolünün de 6 aylık süreçte 25-hidroksivitamin D düzeylerini anlamlı biçimde yükselttiğini göstermektedir. Bununla birlikte, kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin ve magnezyum düzeylerinde her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmemiştir (p_2>0,05). Öte yandan, fosfor düzeylerinde metformin grubunda anlamlı artış görülürken (p2<0,05), metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda değişim anlamlı değildir (p2>0,05).

Sonuç: Bulgularımız, metformin ve metformin + SGLT-2 inhibitörü tedavisinin kısa dönem (6 aylık) uygulamasında kemik metabolizması üzerinde benzer etki profiline sahip olduğunu ve olumsuz bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir. Her iki tedavi yaklaşımının da 25-hidroksivitamin D düzeylerinde anlamlı artış sağladığı görülmüştür. Bu durum, söz konusu tedavi protokollerinin uzun dönemde kemik metabolizması üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, osteoporoz, osteokalsin, vitamin D

COMPARISON OF THE EFFECTS OF METFORMIN MONOTHERAPY AND METFORMIN COMBINED WITH AN SGLT-2 INHIBITOR INITIATED WITHIN THE LAST THREE MONTHS IN NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS ON BONE DENSITOMETRY, VITAMIN D, BONE-SPECIFIC ALKALINE PHOSPHATASE AND OSTEOCALCIN LEVELS

ABSTRACT

Aim: Osteoporosis and Diabetes Mellitus are two major disorders that share common metabolic pathways and whose prevalence continues to rise globally. Although optimal glycemic control in diabetes supports bone health, certain antidiabetic agents may exert direct effects on bone metabolism. The aim of this study was to evaluate the effects of metformin monotherapy versus combination therapy with metformin and a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) on bone metabolism in newly diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus patients with comparable demographic and densitometric characteristics, using biochemical and hormonal parameters as indicators.

Materials and Methods: Between January 1, 2025, and September 1, 2025, a total of 56 patients who were diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus and initiated on either metformin monotherapy or metformin combined with an SGLT-2 inhibitor at the Internal Medicine Outpatient clinic of the University of Health Sciences, Bağcılar Training and Research Hospital, were included in the study.At each visit, the patients' physical examinations, demographic characteristics and known comorbidities were recorded. Baseline and 6th-month hematological and biochemical parameters, 25 hydroxyvitamin D levels, bone-specific alkaline phosphatase, and osteocalcin levels were analyzed. In this study, individuals who received metformin monotherapy were designated as the control group. Baseline bone densitometry measurements were performed using a DMS Stratos dR (2016 model) device, and the patients' T-scores were documented.

Results: In our study, according to the L1–L4 T-scores obtained from the baseline bone densitometry measurements, it was observed that the majority of individuals in both groups had normal bone mineral density (metformin: 64.3%; metformin + SGLT-2 inhibitor: 60.7%; $p>0.05$). The groups demonstrated a similar

densitometric distribution, and when between group comparisons (p_1 values) were performed, no statistically significant differences were found in bone-specific alkaline phosphatase, 25 hydroxyvitamin D, osteocalcin, calcium, phosphorus and magnesium levels at both baseline (month 0) and follow-up (month 6) ($p_1>0.05$).When within-group comparisons (p_2 values) were conducted between baseline and 6-month measurements, a significant increase in 25 hydroxyvitamin D levels was observed in both the metformin ($p_2<0.05$) and metformin + SGLT-2 inhibitor groups ($p_2<0.05$). This finding indicates that both treatment protocols led to a significant elevation in 25 hydroxyvitamin D levels over the six-month period. However, no significant changes were detected in bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin or magnesium levels with in either group ($p_2>0.05$). On the other hand, while the phosphorus levels showed a significant increase in the metformin group ($p_2<0.05$), the change in the metformin + SGLT-2 inhibitor group was not statistically significant ($p_2>0.05$).

Conclusion: Our results indicate that metformin and metformin combined with an SGLT-2 inhibitor exhibit comparable effects on bone metabolism during short-term (6-month) treatment, without evidence of adverse skeletal outcomes. Both therapeutic regimens were associated with a significant increase in serum 25 hydroxyvitamin D levels. These findings suggest that such treatment strategies may confer potential long-term benefits on bone metabolism.

Keywords: Diabetes Mellitus, Osteoporosis, Osteocalcin, Vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda Diabetes Mellitus (DM), dünya genelinde görülme sıklığı hızla artan ve ciddi bir halk sağlığı yükü oluşturan kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bu artışın temelinde, nüfusun yaşlanması, kentleşmenin hız kazanması ve buna bağlı olarak yaşam tarzında meydana gelen değişiklikler yer almaktadır[1].Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte ileri yaş popülasyonunun artması, fiziksel aktivite düzeylerindeki azalma, yüksek enerjili beslenme alışkanlıklarının yaygınlaşması ve obezite oranlarındaki yükseliş, diyabetin ortaya çıkışında önemli katkı sağlayan faktörler arasında kabul edilmektedir[2].

Osteoporoz da özellikle ileri yaş grubunda belirgin şekilde artmakta ve yaşlanan dünya nüfusu ile birlikte önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir[3].Gelişmiş ülkelerde artan yaşlı nüfus, gelişmekte olan ülkelerde ise yaşam süresinin uzaması ve fiziksel aktivite düzeylerindeki azalma, osteoporoz prevalansındaki yükselişin başlıca nedenleri arasında değerlendirilmektedir[4]. TURDEP-II çalışması, diyabet ve obezite oranlarındaki artışın kemik sağlığı üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceğini ve osteoporoz riskini artırabileceğini göstermektedir[5].

Diabetes Mellitus, glisemik dengenin bozulmasının ötesinde, kemik yapısında mikromimari değişikliklere ve fonksiyonel kayıplara yol açabilen sistemik bir metabolik bozukluk olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetin osteoporoz ve kırık riski üzerindeki etkilerini giderek daha fazla ortaya koymaktadır[6]. T2DM'li ileri yaş bireylerde kırık riskinin anlamlı düzeyde arttığı, ancak bozulmuş açlık glukozu bulunan bireylerde bu riskin belirgin şekilde yükselmediği bildirilmektedir[7].

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde biyokimyasal göstergeler önemli bir rol oynamakta olup, osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP) kemik formasyonunu yansıtan başlıca belirteçler arasında yer almaktadır. Osteoporozda osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz gibi kemik yapım belirteçlerindeki değişimler, kemik oluşumu ile rezorpsiyonu arasındaki dengenin bozulduğunu yansıtırken; Diabetes Mellitusta kronik hiperglisemiye bağlı ileri

glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikimi, oksidatif stres ve insülin/IGF-1 sinyalizasyonundaki bozulmalar, osteoblast fonksiyonlarını baskılayarak kemik hücre aktivitesini olumsuz etkilemektedir[8].

Vitamin D, kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sürdürülmesinde temel rol oynayan bir hormondur[9]. Serum 25 hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerindeki azalma, kemik mineral yoğunluğunda düşüş ve kırık riskinde artışla ilişkilendirildiğinden, osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde yeterli D vitamini düzeylerinin korunması klinik olarak önem taşımaktadır[10]. Bununla birlikte, T2DM'lu bireylerde vitamin D yetersizliği sık görülmekte; düşük 25(OH)D düzeyleri insülin direnci, glisemik kontrol bozukluğu ve metabolik dengesizliklerle ilişkilendirilmektedir[11]. Güncel epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, vitamin D'nin hem kemik sağlığı hem de glukoz metabolizması üzerinde düzenleyici etkilere sahip olabileceğini, dolayısıyla osteoporoz ve diyabet birlikteliğinde değerlendirilmesinin klinik açıdan değerli olduğunu göstermektedir.

Literatür tarandığında önceki çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin çoğunlukla ileri evre böbrek yetmezliği olan bireylerde incelendiği görülmektedir. Aynı zamanda erken dönem tip 2 diyabetli hastalarda metformin ile metformin+SGLT-2 inhibitörü tedavilerinin kemik metabolizması üzerine etkilerini doğrudan karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada, T2DM tanısı alarak tedaviye yeni başlanmış benzer demografik özelliklere sahip bireylerde, SGLT-2 inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini biyokimyasal ve hormonal değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tarihçesi

Diabetes mellitus ile ilgili en eski tanımlamalara, MÖ 3000–1500 yılları arasında yazıldığı tahmin edilen ve Eski Mısır tıp belgelerinin en önemlilerinden Ebers Papirüsü'nde rastlanmaktadır[12]. Söz konusu papirüs, 1862 yılında Leipzig Üniversitesi'nden Georg Ebers tarafından Thebes yakınlarındaki bir mezarda bulunmuş ve modern bilim literatürüne kazandırılmıştır[13]. Hastalığın "diabetes" adıyla anılması ise ilk kez MS 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından yapılmıştır[12]. Hastaların idrarında şeker bulunduğunun fark edilmesi, 17. yüzyılda İngiliz hekimler tarafından hastalığın tanımlanışını değiştirmiş; bu dönemde Thomas Willis, terime "mellitus" ifadesini kazandırmıştır[14].

2.1.2. Tanımı ve Tanısı

Diabetes mellitus, hücrelerin enerji gereksinimi için glukozu yeterince kullanamamasıyla birlikte, glukoneogenez ve glikojenoliz süreçlerinin artması sonucunda aşırı endojen glukoz üretimi gelişen, kronik hiperglisemiyle seyreden bir metabolik hastalıktır[15].

Diyabetin gelişiminde farklı patojenik yolaklar olup; bunlar, β hücrelerinin otoimmün yıkımı ile ortaya çıkan insülin eksikliğinden, insülinin hedef dokularda etkisiz kalmasına yol açan direnç mekanizmalarına kadar geniş bir aralıkta tanımlanmaktadır[16].

Yaklaşık 2–3 aylık ortalama kan şekeri düzeylerini yansıtan HbA1c, kronik gliseminin en sık kullanılan göstergelerinden biridir; mikrovasküler ve kısmen makrovasküler komplikasyonlarla olan güçlü korelasyonu nedeniyle glisemik kontrolün değerlendirilmesinde standart biyobelirteç kabul edilmekte ve diyabet yönetiminde önemli bir rol üstlenmektedir[16].

Diyabet tanısına ek olarak yapılan ölçümlerde başka glukoz metabolizma bozukluklarıyla da karşılaşılmaktadır. İzole bozulmuş açlık glukozu, açlık plazma

glukozunun 100 mg/dL (5.6 mmol/L) -125 mg/dL (6.9 mmol/L) arası olması, izole bozulmuş glukoz toleransı OGTT 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dL (7.8 mmol/L) -199 mg/dL (11.0 mmol/L) arası olması durumudur. Yüksek risk grubu ise HbA1c düzeylerinin %5,7 ile %6,4 arası olması durumu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gruplarda prediyabet varlığından söz edilmekte olup, bu durumun T2DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, prediyabetten bahsettiğimiz bireyleri, kardiyovasküler risk faktörleri yönünden kapsamlı biçimde değerlendirmek klinik açıdan büyük önem taşımaktadır[17].

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri[17]

	DM	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG + BGT**	**YRG**	**Ara Hiperglisemi (A)**
APG (≥8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/ dL(B)	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-	
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-	
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz) (A)	≥209 mg/dL					≥155 mg/dL
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	
HbA1c(C)	≥%6,5 (≥48 mmol/ mol)	-	-	-	%5,7-6.4 (39-47 mmol/ mol)	

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile 'mg/dL' olarak ölçülür. 'DM' tanısı için tipik DM semptomlarının varlığında APG, OGTT ile 2. saat PG, HbA1c ve rastgele PG gibi dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. A 2024 IDF durum raporunda, 75 g glukoz ile OGTT'de 1. saat PG ≥ 155 mg/dL olması "ara hiperglisemi"; 1. saat PG ≥ 209 mg/dL olması ise ikinci bir test ile doğrulandığı takdirde DM olarak tanımlanmıştır. B DSÖ tarafından BAG kesim değerleri 110-125 mg/dL arasında tanımlanmaktadır. C Standardize metodlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.sa. PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin HbA1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

2.1.3. Epidemiyoloji

Diabetes mellitus, hem küresel ölçekte hem de ülkemizde insidansı artış göstermekte olan, kronik seyirli metabolik bir bozukluk olup, günümüzde önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmektedir. 2022 verilerine göre küresel diyabet prevalansı kadınlarda %13,9, erkeklerde %14,3 olup, vakaların en büyük kısmını Hindistan (212 milyon) ve Çin (148 milyon) oluştururken bunları ABD, Pakistan, Endonezya ve Brezilya izlemektedir[18]. Dünya çapında, diyabet yaygınlığının 2013'te 382 milyondan (%8,3) 2035'te 592 milyona (%10,1) çıkması öngörülmektedir[19]. 2015 yılı Uluslararası Diyabet Federasyonu verileri, Amerikan nüfusunun yaklaşık %10'unda diabetes mellitus bulunduğunu, 7 milyon olgunun tanısız olduğunu ve yaşla birlikte artan prevalansın 65 yaş üzeri bireylerde yaklaşık %25'e ulaştığını göstermektedir[20].

Türkiye'de diyabet prevalansındaki değişimi ortaya koyan en önemli çalışmalar arasında yer alan TURDEP-I (1997–1998) ve TURDEP-II (2010), aynı merkezlerde, benzer yaş aralıklarında ve aynı örneklem seçimiyle gerçekleştirilmiş olup, bu iki araştırmanın karşılaştırılması 12 yıl içinde diabetes mellitus sıklığında %90'a varan kayda değer bir artış olduğunu göstermiştir[21]. TURDEP-I de diyabet oranı ülkemizde %7,2 iken TURDEP-II'de bu oran %13,7 'ye ulaşmıştır[22].

2.1.4. Sınıflandırma

Geçmişten günümüze değerlendirildiğinde Diabetes Mellitus'un, Tip 1 DM, Tip 2 DM, gestasyonel DM ve diğer spesifik tipler olmak üzere dört temel kategoride sınıflandırıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda elde edilen yeni bulgular ve özellikle patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, diyabetin heterojen yapısının giderek daha ayrıntılı şekilde tanımlanmasını sağlamaktadır. Bu bağlamda, günümüzde kullanılan sınıflandırmanın, artan bilimsel veriler ışığında gelecekte daha spesifik alt tipleri kapsayacak biçimde gelişeceği öngörülmektedir.

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması[17]

<table>
<tr><td colspan="2">Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β hücre yıkımı vardır)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Diğer spesifik diyabet tipleri</td></tr>
<tr><td>A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
• 20. Kromozom, HNF4A-MODY (MODY1)
• 7. Kromozom, GCK-MODY (MODY2)
• 12. Kromozom, HNF1A -MODY (MODY3)
• 13. Kromozom, PDX1/IPF1-MODY (MODY4)
• 17. Kromozom, HNF1B-MODY (MODY5)
• 2. Kromozom, NeuroD1-MODY (MODY6)
• 2. Kromozom, KLF11-MODY (MODY7)
• 9. Kromozom, CEL-MODY (MODY8)
• 7. Kromozom, PAX4-MODY (MODY9)
• 11. Kromozom, INS-MODY (MODY10)
• 8. Kromozom, BLK-MODY (MODY11)
• Mitokondriyal DNA
• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonları)
• 11. Kromozom, KCNJ11-MODY (MODY13)
• 3. Kromozom, APLL1-MODY (MODY14)
• Diğerleri
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
• Leprechaunism
• Lipoatrofik diyabet
• Rabson-Mendenhall sendromu
• Tip A insülin direnci
• Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
• Fibrokalkulöz pankreatopati
• Hemokromatoz
• Kistik fibroz
• Neoplazi
• Pankreatit
• Travma/pankreatektomi
• Diğerleri
D. Endokrinopatiler
• Akromegali
• Aldosteronoma
• Cushing sendromu
• Feokromositoma
• Glukagonoma
• Hipertiroidi
• Somatostatinoma
• Diğerleri</td><td>E. İlaç veya kimyasal ajanlar
• Atipik anti-psikotikler
• Anti-viral ilaçlar
• β-adrenerjik agonistler
• Diazoksid
• Fenitoin
• Glukokortikoidler
• α -İnterferon
• Nikotinik asit
• Pentamidin
• Proteaz inhibitörleri
• Tiyazid grubu diüretikler
• Tiroid hormonu
• Vacor
• Statinler
• Diğerleri (transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
F. İmmunaracılıklı nadir diyabet formları
• Anti insülin-reseptör antikorları
• Stiff-Person sendromu
• Diğerleri
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
• Alström sendromu
• Down sendromu
• Friedreich tipi ataksi
• Huntington korea
• Klinefelter sendromu
• Laurence-Moon-Biedl sendromu
• Miyotonik distrofi
• Porfiria
• Prader-Willi sendromu
• Turner sendromu
• Wolfram (DIDMOAD) sendromu
• Diğerleri
H. Enfeksiyonlar
• Konjenital rubella
• Sitomegalovirus
• Koksaki B
• SARS-CoV- 2
• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</td></tr>
</table>

2.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, pankreasta insülin sentezlemekle görevli β-hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla hasarlanması sonucu gelişen kronik bir hastalıktır[23]. Genetik yatkınlık ile tam olarak aydınlatılamamış çevresel etkenlerin hastalığın ortaya çıkışında hızlandırıcı rol oynadığı düşünülmektedir[24]. Genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün yanıtın başlamasında viral enfeksiyonlar, inek sütü proteinleri ve D vitamini eksikliği gibi çevresel faktörlerin rol oynayabileceği öne sürülmüş, ancak bu faktörlerin hiçbiriyle diyabet arasında kesin bir nedensel ilişki bugüne kadar gösterilememiştir[25].

Tip 1 diyabetin tanısında anti-glutamat dekarboksilaz (GAD) antikorları, anti-pankreas adacık hücresi antikorları, anti-tirozin fosfataz antikorları, anti-insülin antikorları ve anti-çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) antikorları gibi immünolojik belirteçler sık kullanılır[26]. Tip 1 diyabet riskinin yaklaşık %40–50'sinin HLA gen kompleksi ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur[27].

Tip 1 diyabet genellikle 30 yaşından önce ortaya çıkan, hiperglisemiye özgü semptomların (açlık hissi, ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, yorgunluk ve kilo kaybı vb.) ani başlangıcıyla karakterize olan, çoğunlukla zayıf veya normal kilolu bireylerde görülen ancak obezitenin tanıyı dışlamadığı, sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla (Hashimoto tiroiditi, Çölyak hastalığı, Addison hastalığı, Graves hastalığı, Vitiligo, Myastenia Gravis, pernisiyöz anemi ve otoimmün hepatit vb.) birlikte seyredebilen ve diyabetik ketoasidoza yatkınlığın belirgin olduğu kronik bir hastalıktır[17].

2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabet olgularının %90'ından fazlasından sorumlu olan Tip 2 diyabet, pankreas β-hücrelerinden insülin sekresyonunun azalması, periferik dokularda insülin direncinin gelişmesi ve bu duruma yetersiz kalan kompansatuvar insülin yanıtı ile seyreden kompleks bir klinik tablodur[28].

Tip 2 diyabet, genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkan, sinsi başlangıçlı seyreden, obez veya fazla kilolu bireylerde daha sık gözlenen, genetik yatkınlığın rol oynadığı kronik bir metabolik hastalıktır[17].

Tip 2 diyabetli bireylerin küçük bir kısmında tanı sırasında şiddetli insülinopeni mevcuttur ve bu olgularda insülin duyarlılığı genellikle normal veya normale yakındır[29]. Tip 2 diyabetli bireylerde ayrıca hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol düzeyleri; yemek sonrası hiperlipemi), endotel işlev bozukluğu ve artmış PAI-1 düzeyleri sıklıkla saptanmakta olup, bu metabolik anormalliklerin birlikte bulunması "metabolik sendrom" olarak tanımlanmaktadır[29].

2.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Hamilelik sırasında insülin gereksinimi fizyolojik olarak artmakta olup, bu artışın temelinde artan maternal kalori alımı, gebelik boyunca görülen kilo alımı, plasental büyüme hormonu ve plasental laktojen gibi plasental kaynaklı hormonların varlığı ile birlikte prolaktin ve büyüme hormonu üretimindeki artış yer almaktadır[30]. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artan insülin talebine uyum sağlamak amacıyla pankreas β-hücre kütlesi genişlerken, insülin sekresyonundaki artışın bu fizyolojik talebi karşılamada yetersiz kalması durumunda gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gelişmektedir[30].

Gestasyonel diyabet, genellikle asemptomatik seyreden, gebelik sırasında ilk kez saptanan hiperglisemi ile karakterize, gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmesine rağmen en sık ikinci ve üçüncü trimesterlerde tanı alan, doğum sonrasında çoğu zaman gerileyen ancak sonraki gebeliklerde tekrarlayabilen ve altta yatan β-hücre disfonksiyonunun bir göstergesi olarak ilerleyen dönemde tip 2 diyabet gelişimi için önemli risk oluşturan bir durumdur[30].

Gebeliğin erken döneminde fetusun yüksek glukoz düzeylerine maruz kalması anomaliler açısından riski yaratacağından, diabetes mellitus açısından risk faktörleri bulunan kadınlarda glukoz metabolizmasına ilişkin bozuklukların araştırılması, ilk değerlendirmede herhangi bir patoloji saptanmayan olgularda ise, 24–28. gebelik haftalarında oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile gestasyonel diabetes mellitus taraması yapılması önerilmektedir[17].

2.1.4.4. Diğer Özel Tip Diyabetler

Özellikle olgunluk başlangıçlı genç diyabeti (MODY) bu grupta göze çarpmaktadır. MODY, minimal ya da hiç insülin direnci olmaksızın insülin sekresyonundaki bozulma ile karakterize olup, beta hücresinin glukoz algılaması, gelişimi, fonksiyonu ve düzenlenmesinde rol oynayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir[29].

Tablo 3. MODY'nin Sık Görülen Tipleri [31]

Gen	Kalıtım şekil	Klinik özellikler
GCK (MODY2)	OD	GCK-MODY: Tipik olarak progresif olmayan ve tedavi gerektirmeyen hafif hiperglisemi ile karakterize. Genelde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmez
HNF1A (MODY3)	OD	Adölesan veya genç erişkinlerde başlayan progresif insülin salınımı ile karakterize. Renal glikozüri eşiği düşük. Sülfanilürelere duyarlıdır. Ülkemizde en sık görülen tipi
HNF4A (MODY 1)	OD	Adölesan veya genç erişkinlerde başlayan progresif insülin salınımı ile karakterize. Büyük doğum ağırlığı geçici neonatal hipoglisemi atakları. Sülfanilürelere duyarlıdır.
HFN1B (MODY 5)	OD	Renal hastalıklar (tipik olarak kistler şeklinde), genito-üriner sistem anormallikler, pankreas atrofisi ve hiperürisemi

2.1.5. Diabetes Mellitus Taraması

Tip 1 diyabete yönelik standart bir tarama yaklaşımı mevcut değildir; ancak tüm yetişkinler, bireysel demografik ve klinik özelliklerine göre Tip 2 diyabet riski açısından değerlendirilmesi önerilir. Ayrıca Türk toplumunda, tip 2 diyabet veya insülin direnci gelişme riskini öngörmek amacıyla tüm gebelere (risk ayrımı yapılmaksızın) 24–28. haftalar arasında OGTT ile gestasyonel diabetes mellitus taraması yapılması önerilmektedir.

Tablo 4. Diyabet Riski Yüksek Bireyler ve Önerilen Tarama Sıklığı[17]

1. Vücut ağırlığı ne olursa olsun, 35 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. BKİ ≥25 kg/m^2 olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir. • Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler • Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler • Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar • Hipertansif bireyler (KB ≥140/90 mmHg) • Dislipidemikler (HDL-kol <35 mg/dL veya trigliserid ≥250 mg/dL) • Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar • İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler • Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar • Düşük doğum tartılı doğan kişiler • Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler • Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar • Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler • Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar • Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
4. GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası değerlendirmede diyabet saptanmasa da üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

2.1.6. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diabetes Mellitus komplikasyonlarına baktığımızda temelde akut ve kronik olarak ikiye ayrıldığını görmekteyiz. Akut komplikasyonlar kendi içinde diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik koma, laktik asidoz ve hipoglisemiyi içerirken, kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olarak gruplandırılmaktadır.

2.1.6.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabetik bireylerde (özellikle T2DM) mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden birini kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır[32]. Diyabetli bireylerde koroner arter hastalığı taraması istirahat EKG'si ile yapılmalı; tüm hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından yılda en az bir kez değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi edilmelidir[31]. Hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite, dislipidemi, ailede erken koroner arter kullanımı, obezite, kronik böbrek hastalığı ve albüminüri bu risk faktörleri arasında yer almaktadır[31].

Diyabetli bireylerde kalp yetmezliği sıklıkla ilk kardiyovasküler komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır[32]. Klinik kalp yetmezliğinin önlenmesi ve asemptomatik olguların erken dönemde tanınabilmesi amacıyla, semptom veya bulgu varlığında öncelikle elektrokardiyografik değerlendirme yapılması, elektrokardiyogramda anormallik saptanması halinde ise B-tip natriüretikpeptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) düzeylerinin ölçülmesi önerilmekte olup, tanısal eşik değerler NT-proBNP için ≥125 pg/mL, BNP için ≥35 pg/mL olarak bildirilmektedir[17]. Diyabetli bireylerde atriyal fibrilasyon gelişme riski de artmakta olup, sessiz atriyal fibrilasyon olgularının saptanabilmesi için ≥65 yaş diyabetli bireyler ile ek risk faktörleri bulunan <65 yaş diyabetli hastaların yılda en az bir kez nabız palpasyonu veya elektrokardiyografi (EKG) ile taranması önerilmektedir[17].

2.1.6.1.2. Serebrovasküler hastalıklar

Hem Tip 1 hem Tip 2 diyabetli bireylerde serebrovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölüm riski yükselmektedir[33]. Klinik pratikte en sık gözlenen serebrovasküler tablolar; asemptomatik serebral ateroskleroz, iskemik inme, küçük damar hastalığı ve akut serebral vasküler olaylar şeklinde ortaya çıkmaktadır[34]. T2DM'li hastalarda serebrovasküler hastalıkların temel patogenezinde ateroskleroz rol oynamaktadır. Bununla birlikte, aterosklerozun esasen inflamatuar bir yanıt sürecini yansıttığı bildirilmektedir[35].

2.1.6.1.3. Periferik Arter Hastalığı

Diyabetli bireylerde periferik arter hastalığı (PAH) görülme sıklığı da artmış olup, hastalık genellikle daha yaygın ve ağır damar tutulumuyla seyretmektedir. PAH çoğu zaman asemptomatik olabilir; semptomatik olgularda ise en sık görülen klinik bulgu, yürüme veya eforla artıp istirahatle gerileyen baldır ya da bacak ağrısı ile karakterize intermittan kladikasyodur[17]. Hastalığın ilerleyen evrelerinde kritik ekstremite iskemisi gelişebilir ve bu durum amputasyona kadar ilerleyebilmektedir[36]. Bu nedenle, tüm diyabetli bireylerin yılda en az bir kez öykü, semptom sorgulaması, nabız palpasyonu ve nöropati muayenesiyle periferik arter hastalığı (PAH) açısından değerlendirilmesi; alt ekstremiteye ait tipik ya da atipik semptomları bulunanlarda tanısal amaçla ankle-brakial indeks (ABI) ölçümü yapılması önerilmektedir[17].

2.1.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Diyabetik Retinopati

En sık mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopati, diyabet süresi uzadıkça artan prevalansı ile dikkat çekmekte ve olguların yaklaşık üçte birinde saptanmaktadır[32]. Diyabetik makula ödemi T2DM'li hastalarda daha yüksek oranda görülmekte olup, tüm diyabetlilerin yaklaşık %7,5'ini etkilemektedir[32]. Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik araştırmalar, VEGF düzeyleri ile inflamatuvar sitokinlerin artışının diyabetik makula ödemi patofizyolojisinde önemli rol oynadığını desteklemektedir[37].

Diyabetik retinopati patogenezinde, kronik hiperglisemiye bağlı olarak poliol ve hekzosamin yolaklarının aktivasyonu, diaçilgliserol-protein kinaz C yolağının uyarılması ve ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi kritik rol oynamaktadır[38]. Buna paralel olarak inflamatuvar mekanizmalar, retinal dolaşımın otoregülasyonundaki bozulmalar ve hemoreolojik faktörler de hastalığın ilerleyişinde etkili olmaktadır[38]. Tarama amacıyla standart yöntem fundus muayenesidir ve en erken klinik bulgu arka kutupta mikroanevrizmaların saptanmasıdır[39].

Tablo 5. DR Taramasının Periyodik Dağılımı[40]

Öneri	Diyabetin Tipi	Muayene
Taramaya Başlangıç	Tip 1	(i) Tanıdan 5 yıl sonra (ii) 15 yaş üstünde
	Tip 2	(i)Tanı anında
	Diyabetik gebe	(i)Gebeliğin ilk trimestreri bitmeden
Tarama Periyodu	Tip 1	(i) yıllık
	Tip 2 DR yok, metabolik kontrol iyi, kısa hastalık süresi	(i) 2 yılda bir
	Tip 2 DR yok, metabolik kontrol kötü, 10 yılı aşan tanı süresi	(i)Her yıl
	Tip 2 diabet, hafif NPDR	(i) Her yıl

Persistan mikroalbuminüri varlığında retinopati riski belirgin şekilde artmaktadır[41]. Dolayısıyla mikroalbuminürili hastalarda fundus muayenesinin standart protokollere kıyasla daha sık aralıklarla uygulanması önerilmektedir.

2.1.6.2.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropatide üç ana histopatolojik lezyon tanımlanmaktadır: yaygın mezangiyal genişleme ile hücresel artış, glomerüler bazal membranın giderek kalınlaşması ve arteriyollerde hiyalinizasyon[42]. Erken dönemde ortaya çıkan bulgulardan biri orta derecede artmış albüminüri olup, bu durum 24 saatlik idrarda 30–300 mg albümin atılımı ile tanımlanır. Şiddetli albüminüri ise >300 mg/gün değerleriyle ifade edilmektedir. Ayrıca, orta derecede albüminüri spot idrarda albümin/kreatinin oranının 20–200 mg/g veya 20–200 µg/dk aralığında bulunması ile de gösterilebilir[43].

Diyabetik böbrek hastalığının histolojik süreci; glomerüler hipertrofi, GBM'de belirgin kalınlaşma, podosit ayak çıkıntılarının kaybı ve mezangial matriks birikiminde artış ile karakterizedir[42]. Günümüzde diyabetik nefropati için üzerinde en fazla çalışılan biyobelirteçler arasında nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1) ve periostin yer almaktadır[42]. Hastalığın

yönetiminde ise dört ana yaklaşım öne çıkar: kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması, glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının regülasyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) inhibisyonu[42].

Tip 1 diyabetli olgularda, tanıdan itibaren beşinci yıldan başlayarak yılda bir kez; tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anından itibaren yıllık olarak diyabetik nefropati taraması yapılması önerilmektedir. Mikroalbuminüri saptandığında ise ölçümlerin daha kısa aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir. Günümüzde diyabetik nefropatinin kesin tanısı yalnızca böbrek biyopsisi ile doğrulanabilmektedir[44].

2.1.6.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, periferik ya da otonom nöropati şeklinde prezente olabilir. Periferik nöropati; distal simetrik polinöropati veya izole nöropati formlarında ortaya çıkabilir. Distal simetrik polinöropati, aksonal nöropatik sürecin sonucu olarak gelişir ve çorap-eldiven dağılımında duyusal ve motor işlev kaybı ile karakterize olup diyabetik periferik nöropatinin en sık görülen tipidir[45]. Diyabetik nöropatinin patofizyolojisinde hiperglisemi başlıca belirleyici faktör olarak öne çıkarken, dislipidemi ve insülin sinyal iletimindeki bozulmalar da sürece katkıda bulunan önemli mekanizmalardır.

Tablo 6. Nöropati Sınıflandırması[17]

Periferik Polinöropati	Distal polinöropati Fokal nöropatiler Kraniyal mononöropatiler Radikülopati Pleksopati
Otonom Nöropati	Ortostatik hipotansiyon Kardiyak denervasyon sendromu Gastrointestinal nöropati Genitoüriner nöropati Hipogliseminin farkına varamama Otonom sudomotor disfonksiyon Gustator terleme (santral hiperhidroz)

Hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabet ile bağlantılı faktörler, ortak mekanizmalar üzerinden DNA hasarı, endoplazmik retikulum stres yanıtı, mitokondriyal işlev bozukluğu, apoptoz ve nörotrofik sinyal kaybına neden olmaktadır. Bu süreçte ortaya çıkan hücre hasarı nöronlarda, glial hücrelerde ve endotelyal yapılarda izlenmekte, söz konusu değişiklikler makrofaj aktivasyonunu tetikleyerek sinir fonksiyon bozukluğu ve nöropati patogenezinde rol oynamaktadır[46].

2.1.7. Diabetes Mellitusun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.1.7.1. İnsülin Salgısını Artıran (Sekretagog) İlaçlar

Bu grubu esas olarak sülfonilüreler ve glinid oluşturmaktadır. Pankreas β-hücrelerindeki sülfonilüre reseptörleri (SUR) üzerinden etkisini göstererek insülin sekresyonunu uyaran sülfonilürelerin başlıca yan etkileri arasında hipoglisemi ve kilo artışı, nadir yan etkileri arasında alerjik reaksiyonlar, hepatotoksisite, deri döküntüleri, agranülositoz ve kemik iliği aplazisi bulunmaktadır[47]. Pankreas β-hücrelerindeki sülfonilüre reseptörlerinin sülfonilürelerden farklı bölgelerine bağlanan glinid grubu ilaçlar, ATP-duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin sekresyonunu uyarırlar[48].

Bu ilaçlar daha çok postprandiyal hipergliseminin kontrolünde kullanılmakta olup, kontrendike olduğu durumlar içinde Tip 1 DM, sekonder diyabet, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, stres, ağır enfeksiyonlar, cerrahi girişimler, travma, sülfonilüre alerjisi, ciddi hipoglisemiye yatkınlık, dekompanse karaciğer hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlar bulunmaktadır[17].

2.1.7.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Bu grup ilaçlar, biguanidler ve tiazolidindionlar (glitazonlar) olmak üzere iki alt başlıkta incelenir.

- Biguanidler

Tip 2 diabetes mellitusun tedavisinde ilk basamak ajanlardan biri olan metforminin terapötik etkinliği, büyük ölçüde hepatik adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolunun uyarılmasına bağlıdır. Bu mekanizma hepatik glukoneogenez ve lipogenezin baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır [45].

Doza bağımlı olarak görülme sıklığı artan gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma, anoreksi, karında rahatsızlık hissi ve ishal) metforminin en sık görülen yan etkilerdir[45]. Uzun süreli metformin kullanımında ise B12 vitamini eksikliği gelişebilmektedir, bu nedenle özellikle periferik nöropatisi bulunan veya makrositik anemisi olan hastalarda B12 vitamini düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir[45].

Metformin tedavisinin uygulanamayacağı durumlar arasında renal fonksiyon kaybı (eGFR<30 ml/dk/1.73 m² kullanılmamalı, eGFR'ye göre doz ayarı yapılmalı), hepatik yetmezlik, geçirilmiş laktik asidoz, ağır hipoksik durumlar, sıvı kaybı/dehidratasyon, alkol bağımlılığı, akut miyokard infarktüsü, ketonüri/ketonemi, dirençli kalp yetersizliği (NYHA III–IV), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik arter hastalığı ve majör cerrahi operasyonlar yer almaktadır. Gebelik ve laktasyon dönemi de mutlak kontrendikasyon kabul edilmektedir[17].

- Tiazolidindionlar

Rosiglitazon ve pioglitazon, tiazolidindion sınıfında yer alan iki ilaçtır. Temel etkileri, periferik dokularda insülin duyarlılığını artırmak olup; bu etkiyi PPAR-γ reseptörüne bağlanarak gen ekspresyonunu düzenlemek yoluyla gerçekleştirirler[45]. Tiazolidindionların (TZD) temel etkileri, PPAR-γ'nin aktivasyonu ile yağ dokusu üzerinden gerçekleşmektedir[49]. Bu ilaçlar hepatik trigliserit düzeylerini düşürmekte, visseral yağ dokusu miktarını ve metabolik aktivitesini azaltmakta, buna karşın subkutan yağ dokusunu artırarak insülin direncinde azalmaya katkıda bulunmaktadır[49].

Tiazolidindionların en önemli etkilerinden biri, insülin direncini azaltmalarıdır[50]. Bu mekanizma ile endojen insülinin biyolojik etkinliği artmakta, sonuçta hem açlık hem de postprandiyal kan şekeri düzeylerinde azalma sağlanmaktadır[50]. Tiazolidindionların non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında da iyileştirici etkiler gösterdiği bildirilmiştir[45].

Tiazolidindionlar; ödem, sıvı tutulumu, anemi ve kilo artışı gibi yan etkilerinin yanı sıra özellikle yüksek doz insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında konjestif kalp yetmezliği riskini artırabilmekte, ayrıca LDL-kolesterol düzeylerinde yükselme

(rosiglitazonda daha belirgin), karaciğer enzimlerinde artış, Graves oftalmopatisinde alevlenme ve postmenopozal kadınlar ile ileri yaş erkeklerde kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı kırık riskinde artışa yol açabilmektedir; bu nedenle ALT düzeyi normalin 2,5 katından yüksek olanlarda, NYHA sınıf I–IV kalp yetmezliği, gebelik, tip 1 diyabet, maküla ödemi riski, çocukluk ve adolesan dönem veya mesane kanseri öyküsü bulunan bireylerde kontrendikedir, kronik böbrek yetersizliğinde ise mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte ödem riski nedeniyle önerilmemektedir[17].

2.1.7.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, intestinal fırçamsı kenarda lokalize enzimlerin rekabetçi inhibisyonu yoluyla kompleks karbonhidratların monosakkaritlere parçalanmasını ve emilimini yavaşlatırlar. Böylece özellikle yemek sonrası plazma glukozundaki artışı azaltırlar[51].

En yaygın yan etkileri arasında şişkinlik, hazımsızlık ve diyare bulunan alfa-glukozidaz inhibitörleri, karaciğer enzimlerinde geçici yükselmelere ve nadiren demir eksikliği anemisine de neden olmaktadır[17].Bu ilaçların kullanımı inflamatuvar barsak hastalıkları, malabsorpsiyon bozuklukları, kronik ülserler, siroz, parsiyel barsak obstrüksiyonu, gebelik ve emzirme dönemi ile 18 yaş altı diyabetli bireylerde kontrendikedir[17].

2.1.7.4. İnsülinomimetik İlaçlar

Amilin Analogları

Amilin analoğunun çözünebilir formu, tip 1 diyabetli hastalarda insülin tedavisine eklenebilmektedir[52]. Bu ajanlar, normalde öğün sonrası pankreas β-hücrelerinden insülinle salgılanan amilinin etkilerini taklit ederek sinerjik etki oluşturur[47]. Amilin analoglarının etki mekanizmalarından biri, mide boşalmasını yavaşlatmalarıdır; bu sayede gıda alımı baskılanmakta ve enerji dengesi üzerinde olumlu etki sağlanmaktadır[52]. Yapılan klinik çalışmalar, pramlintid kullanımının HbA1c düzeylerini, vücut ağırlığını ve insülin ihtiyacını anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur [47].

İnkretin-Bazlı İlaçlar

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

Moleküler yapılarına göre bu ilaçlar iki ana sınıfta toplanır: insan GLP-1 omurgasına dayanan ajanlar ve eksendin-4 omurgasına dayanan ajanlar

İnsan GLP-1 omurgası:

- Dulaglutid
- Albiglutide- durduruldu
- Liraglutid
- Semaglutid

Exendin-4 omurgası:

- Eksenatid (2 formülasyon)
- Lixisenatide- üretimi durduruldu
- Tirzepatid, hem GLP-1 hem de GIP reseptörlerini aktive eden bir GIP analoğudur.[53]

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızla inaktive edilen GLP-1 ve GIP, temel inkretin hormonlarıdır. Enteroendokrin L hücreleri tarafından salgılanan GLP-1, insülin sekresyonunu artırması, glukagon düzeylerini baskılaması ve mide boşalmasını geciktirmesi sayesinde glisemiyi düşürür[54]. Ancak bu hormonun yarı ömrü oldukça kısadır ve 2 dakikadan daha az sürmektedir[55]. Gastrik inhibitör polipeptit (GIP) ise mide ve proksimal ince bağırsaktaki K hücrelerinden salgılanır; sağlıklı bireylerde ortalama yarı ömrü 7 dakika, tip 2 diyabetli hastalarda ise yaklaşık 5 dakikadır[55].

Bu hormonlar, oral glukoz yüklemesinden sonra ortaya çıkan inkretin etkisi aracılığıyla insülin sekresyonunu artırarak glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunurlar[56]. GLP-1, insülin sekresyonunu artırıcı etkisinin yanı sıra kaslarda glukoz alımını yükseltmekte, hepatik glukoz üretimini azaltmakta, nöroprotektif etki göstermekte ve hipotalamus üzerindeki doğrudan etkileri aracılığıyla iştahı baskılayarak tokluk hissini artırmaktadır[53]. GLP-1 agonistleri çoğunlukla subkutan

uygulanmakta olup günlük ve haftalık formları mevcuttur. En sık bildirilen yan etkiler arasında bulantı, kusma ve ishal yer almakta; enjeksiyon bölgesinde görülen kaşıntı ve eritem de yaygın advers olaylar arasındadır[53].

GLP-1 agonistlerinin, çoklu endokrin neoplazi tip 2A (MEN 2A), tip 2B (MEN 2B) veya medüller tiroid karsinomu açısından kişisel ya da aile öyküsü bulunan hastalarda kullanılması önerilmemektedir[57]. GLP-1 agonistleri geçmişinde pankreatit öyküsü olanlarda kullanılmamalı, tedavi sırasında pankreatit gelişirse kesilmelidir[58].

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

DPP-4, glukoz homeostazının korunmasında rol oynayan başlıca inkretin hormonları GLP-1 (glukagon benzeri peptit-1) ve GIP (gastrik inhibitör peptit) üzerinde etkili yaygın bir enzimdir; bu hormonlar aracılığıyla insülin salınımını artırırken glukagon sekresyonunu baskılar[59]. DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 enzimini bloke ederek GLP-1 ve GIP düzeylerini yükseltir; bu mekanizma pankreatik β-hücrelerden insülin salınımını artırarak hem açlık hem de postprandiyal hiperglisemiyi azaltır[59]. Saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin ve alogliptin gibi DPP-4 inhibitörleri oral yolla kullanılmakta olup standart olarak günde bir kez, vildagliptin içinse günde iki kez uygulanmaktadır[17]. Bununla birlikte FDA, pankreatit şüphesi gelişen hastalarda bu tedavinin derhal kesilmesini önermekte ve kalp yetmezliği olan bireylerde kullanımının dikkatle değerlendirilmesi ya da tercih edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır[17]. DPP-4 inhibitörleri arasında yer alan saksagliptin ve sitagliptin kullanımında en yaygın advers etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu ve eklem ağrısı olarak rapor edilmiştir[54].

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

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal kıvrımlı tübüllerde eksprese edilen SGLT-2 proteinlerini hedef alarak filtrelenmiş glukozun tübüler lümenden geri emilimini engelleyen antihiperglisemik ajanlardır[60]. Günümüzde FDA onayına sahip dört SGLT-2 inhibitörü bulunmaktadır: kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin[60].

SGLT-2 inhibitörleri için FDA tarafından onaylanan endikasyonlar arasında; tip 2 diabetes mellitusta diyet ve egzersize ek olarak glisemik kontrolün iyileştirilmesi[61], T2DM ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde majör olumsuz kardiyovasküler olayların (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme) azaltılması[62], ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliği (HFrEF, NYHA sınıf II–IV) bulunan hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatış riskinin azaltılması[60], kronik böbrek hastalığı progresyonu riski olan olgularda eGFR düşüşü ve hospitalizasyon riskinin azaltılması ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) hastalarında kardiyovasküler sonuçların iyileştirilmesi[60] yer almaktadır. Ayrıca dapagliflozin, FDA tarafından sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun tüm spektrumunda (HFrEF, HFmrEF ve HFpEF) kalp yetmezliğinin tedavisi için onaylanmıştır[63]. SGLT-2 inhibitörlerinin başlıca yan etkileri genital kandidiyazis (özellikle kadınlarda), üriner enfeksiyon, poliüri, bulantı ve konstipasyondur[64].

Bu grup ilaçlar eGFR<20–25 mL/dk olan olgularda kullanılması önerilmemesinin yanı sıra tip 1 diyabetli hastalarda, gebelik ve emzirme döneminde de kullanılmamalı, ileri yaşlılarda ise olası kilo kaybı ve sarkopeni riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır[17].

2.1.7.6. İnsülin Tedavisi

Pankreasın Langerhans adacıklarındaki β-hücrelerince salgılanan insülin, organizmanın enerji metabolizmasında merkezi rol üstlenen bir polipeptit hormondur[65].

İnsülin tedavisinin temel endikasyonları arasında tip 1 diabetes mellitus, LADA ve tip 2 diyabetli hastalarda insülin dışı ajanlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması yer alır. Bunun yanı sıra insülin eksikliği düşündüren bulgular, ağır hiperglisemik semptomlar, hiperglisemik aciller (DKA, HHD), akut miyokard infarktüsü, ağır sistemik hastalıklar, büyük cerrahi girişimler, gebelik, laktasyon, organ yetmezlikleri, pankreas yetmezliği, insülin dışı ajanlara alerji veya intolerans, ciddi insülin direnci ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi de insülin başlanmasını gerektirir. Diyetle kontrol edilemeyen GDM de mutlak insülin endikasyonları arasındadır[17].

Tablo 7. İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri* [17]

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
PRANDİYAL (ÖĞÜN ÜZERİNE ETKİLİ) İNSÜLİNLER				
ÇOK HIZLI ETKİLİ				
Çok Hızlı Etkili Aspart**	16-20 dk	1.5-2.2 sa.	5 sa.	Berrak
Çok Hızlı Etkili Lispro**	20 dk	2-2.9 sa.	5 sa.	Berrak
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100 & U200	15-30 dk	30 - 90 dk	3 - 5 sa.	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 sa.	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 sa.	Berrak
Aspart	15 dk	1 - 3 sa.	3 - 5 sa.	Berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	12 dk	30 - 50 dk	3 sa.	Toz
KISA ETKİLİ				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 sa.	5 - 8 sa.	Berrak
BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER				
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2 - 4 sa.	<24 sa.	Berrak
NPH	1 - 2 sa.	4 - 10 sa.	>14 sa.	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 sa.	6 - 8 sa. (Piksiz)	20 - 24 sa.	Berrak
Glargin U100/Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 sa.	Berrak
ÇOK UZUN ETKİLİ				
Glargin U300	90 dk	Piksiz	24-36 sa.	Berrak
Degludec U100 & U200**	30 - 60 dk	Piksiz	<42 sa.	Berrak
DUAL İNSÜLİNLER				
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 sa.	14 - 24 sa.	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 sa.	18 - 24 sa.	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 sa.	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 sa.	Bulanık
NPA/Asp 30/70**	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 sa.	14 - 24 sa.	Bulanık
KO-FORMÜLASYON				
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dk	2 - 3 sa.	>24 sa.	Berrak

*Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar. Bu tablodaki bilgiler KÜB (kısa ürün bilgisi) metinlerinden alınmış, KÜB'de aranan bilgi yoksa literatürden yararlanılmıştır. Veriler kıyaslamalı çalışmalara ait olmadığı için grupların etki profillerinde tutarsızlık var gibi görünebilir. **Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. ***Diğer dual insülinlerden farklı olarak içeriğindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir. NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec.

İnsülin tedavisinde en sık karşılaşılan komplikasyon hipoglisemi olup, kilo artışı, ödem, hepatomegali ve enjeksiyon yerinde lipodistrofi veya lokal reaksiyonlar (kanama, ağrı, sızı) diğer yan etkilerdir.

Tip 1 diyabetli bireylerin çoğu, çoklu günlük insülin enjeksiyonları veya sürekli subkutan insülin infüzyonu ile tedavi edilmektedir[17]. Tip 2 diyabetli olgularda ise katabolik süreç bulguları, belirgin hiperglisemi semptomları, HbA1c>%9 veya plazma glukozu ≥300 mg/dL olduğunda insülin erken dönemde başlanmalı, ayrıca hedeflenen glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda insülin tedavisinin yoğunlaştırılması geciktirilmemelidir[17].

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Tarihçesi

Osteoporoz kavramı, ilk olarak 1829 yılında patolog Lobstein tarafından "gözenekli kemik" anlamına gelen "porous bone" terimiyle tanımlanmıştır[66]. Daha sonra 1948 yılında Albright, hastalığı "kemik dokusu içinde azalmış kemik" olarak ifade ederek günümüzdeki kavramsal çerçevenin oluşmasına katkıda bulunmuştur[67]. 19. yüzyıl boyunca Alman ve Fransız hekimleri, osteoporozu kemik kütlesindeki azalma ve yapısal zayıflıkla ilişkilendirerek tıbbi literatüre kazandırmışlardır[68].

Modern dönemde ise 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, osteoporozun tanımı Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA) yöntemiyle ölçülen kemik mineral yoğunluğu üzerinden belirlenen T-skoru esas alınarak standardize edilmiştir[69].

2.2.2. Tanımı ve Tanısı

Osteoporoz, kemik dokusunun mineral yoğunluğunda azalma sonucu kemik kırılganlığının arttığı, kemik mikro-mimarisinin bozulduğu ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır[70]. Hastalığın tanısını koyarken yöntem olarak kemik mineral dansitometresi (KMD) kullanılmaktadır[71].

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre; T-skoru değeri −1,0 ve üzerindeyse kemik mineral yoğunluğu (KMY) normal, −1,0 ile −2,5 aralığındaysa osteopenik, −2,5'in altındaysa osteoporotik olarak değerlendirilmektedir[70].

Tablo 8. Osteoporoz Tanı Ölçütleri[72]

• Lomber omurga veya proksimal femur bölgelerinde yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde T skorunun ≤−2,5 olarak saptanması, • Düşük enerjili travmaya bağlı kalça kırığının varlığı, • Düşük travma ile meydana gelen vertebra, proksimal humerus, pelvis veya bazı olgularda distal önkol kırığı ile KMY ölçümünde osteopeni düzeyinde değerlerin (T skoru: −1,0 ile −2,5 arası) tespit edilmesi, • FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) algoritması kullanılarak hesaplanan 10 yıllık kırık riskinin, tedavi başlanmasını gerektiren ülkeye özgü eşik değerlerin üzerinde bulunması; bu bağlamda, majör osteoporotik kırık riski ≥%20 veya kalça kırığı riski ≥%3 olarak belirlenmiş olması.
**Osteoporoz tanısı, yukarıda belirtilen ölçütlerden birinin karşılanması durumunda konulabilir.

2.2.3. Epidemiyoloji

Klinik ve epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde, osteoporoz hem ABD hem dünya genelinde yaygın bir metabolik kemik hastalığı haline gelmektedir[73]. Osteoporoz, dünya genelinde 200 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir halk sağlığı sorunudur ve hastalığın görülme sıklığı yaş aldıkça belirgin biçimde artmaktadır[74]. Ayrıca, dünya genelinde her yıl ortalama 9 milyon kırığın osteoporozla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir[74]. 80 yaş üzerindeki bireylerin %70'inden fazlası osteoporoz ile ilişkili kemik kaybı yaşamaktadır[74].

Cinsiyet bazlı dağılım incelendiğinde, osteoporozun kadınlar arasında daha yaygın olduğu görülmekte, gelişmiş dünyada erkeklerin %2 ile %8'i, kadınların %9 ile %38'i osteoporozdan etkilenmektedir[74].

Türkiye'de 2010 yılında gerçekleştirilen FRAKTÜRK çalışmasının sonuçlarına göre, 50 yaş ve üzeri bireylerin yaklaşık yarısında osteopeni, dörtte birinde ise osteoporoz saptanmıştır[72]. Aynı araştırmada, 50 yaş üzerindeki kadınlarda osteoporoz prevalansı %12,9, erkeklerde ise %7,5 olarak bildirilmiştir[72].

Postmenopozal beyaz kadınların yarısından fazlasının, yaşamlarının bir döneminde osteoporotik kırıkla karşılaşma riski taşıdığı bildirilmektedir[74]. Beyaz erkeklerde bu risk yaklaşık %20 düzeyindedir; ancak kalça kırığı geçiren erkeklerde, bir yıllık mortalite oranı kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksektir[74].

Siyahi bireylerde osteoporoz insidansı beyazlara göre daha düşük olmasına rağmen, tanı konmuş siyahi hastalarda kırık gelişme olasılığı beyaz bireylerle benzer düzeydedir[74].

2.2.4. Patofizyoloji

Osteoporozun gelişiminde üç temel mekanizma belirleyici rol oynamaktadır: bireyin yaşam süresince ulaştığı doruk kemik kütlesi, kemik yeniden şekillenmesi (remodeling) sırasında yapım-yıkım dengesinin korunması ve kemik matriksinin biyokimyasal özelliklerinde oluşan değişiklikler[75]. Kemik dokusu, yaşam boyunca dinamik olarak yenilenen canlı bir doku olup bu süreçte osteoklastlar ve osteoblastlar arasındaki etkileşim temel rol oynar. Osteoklastlar, hematopoetik kökenli hücreler olarak endosteal yüzeylerde kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirirken; osteoblastlar, mezenkimal hücrelerden köken alan ve yeni kemik matriksi sentezleyen yapıcı hücrelerdir[76].

Kemik kütlesinin korunmasında belirleyici rol oynayan osteoblast ve osteoklastlar arasındaki denge, rezorbsiyon yönünde bozulduğu zaman osteoporoz gelişmektedir[77]. Hastalık, yaşa bağlı ve multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. Kemik mikro çevresindeki fizyolojik mekanizmaların bozulmasıyla doğrudan ilişkilidir[78].

Osteoklast farklılaşmasının moleküler kontrolü, başta hormonlar, proinflamatuar sitokinler ve kodlamayan RNA'lar olmak üzere çeşitli düzenleyici unsurlar aracılığıyla birçok sinyal yolunun entegrasyonu ile gerçekleşir[79]. RANKL/RANK/OPG aksı ile IL-1 ve TNF-α aracılı yollar, osteoklastogenezdeki başlıca düzenleyici mekanizmalar arasında yer almaktadır[81]. Osteoblast kökenli hücrelerin farklılaşması ve aktivasyonu ise çoğunlukla Wnt/β-katenin, BMP-Smad, Hedgehogve Notch sinyal yolları aracılığıyla yürütülmektedir[79].

Postmenopozal dönemde görülen osteoporozda başlıca nedenler arasında östrojen eksikliği ve yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler yer almaktadır[80]. Östrojen düzeyinin azalması, kemik hücrelerinin ömrünü kısaltmakta, buna bağlı olarak apoptoz ürünlerinin birikmesi kemik kalitesini düşürerek kırılganlığı artırmaktadır[80]. Kemik dengesinin korunmasında anahtar rol oynayan östrojenin, kemik

metabolizmasına olan etkisini ağırlıklı olarak kemik rezorpsiyonunu modüle ederek ve böylece yeniden şekillenme sürecini düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir[81].

2.2.5. Risk Faktörleri

Osteoporozun multifaktöriyel doğası, hastalığın patogenezinde hem hormonal dengesizliklerin hem de çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 9. Osteoporoza Yönelik Risk Faktörleri[82]

-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 • Amenore	-Düşmeye Yönelik Kişisel ve Çevresel Risk Faktörleri • Denge ve normal yürümenin bozulması • Sedatif kullanma • Kas zayıflığı • Kognitif bozukluklar

2008 yılında geliştirilen FRAX algoritması, femur boynu kemik mineral yoğunluğu ölçümünü ve çeşitli klinik risk faktörlerini birlikte değerlendirerek, bireylerde 10 yıllık osteoporotik kırık olasılığını öngörmeyi amaçlayan bir hesaplama aracıdır[83].

Tablo 10. FRAX Kırık Riski Değerlendirme Modeline Dahil Edilen Risk Faktörleri[72]

- Yaş
- Cinsiyet
- Sekonder OP varlığı
- Daha önce bir OP kırık geçirmesi
- Ebeveynlerde kalça kırığı öyküsü̈
- Sigara kullanımı
- Düşük BMI
- Alkol alımı (günde 3 ünite veya daha fazla)
- Romatoid artrit varlığı
- Uzun süre oral glukokortikoid kullanımı
- Femur boyun KMY'yi

2.2.6. Sınıflandırma

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır. Ancak başka sınıflandırmalarda mevcuttur.

Tablo 11. Osteoporozun Sınıflandırılması[82]

Yaşa göre:	Juvenil Erişkin-Senil
Etyolojiye göre:	Primer -Sekonder
Lokalizasyona göre:	Genel Bölgesel-Lokal
Tutulan kemik dokusuna göre:	Trabeküler- Kortikal
Histolojik görünümüne göre:	Hızlı yapım-yıkım döngülü -Yavaş yapım-yıkım döngülü

2.2.6.1. Primer Osteoporoz

Primer Osteoporoz iki başlık altında incelenir:

2.2.6.1.1. Tip I Osteoporoz (İnvolüsyonel Osteoporoz Tip I)

Postmenopozal osteoporoz olarak bilinen, endojen östrojen düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak gelişen ve özellikle trabeküler kemikte belirgin kayıpla seyreden en yaygın osteoporoz formudur[84]. Hastalık çoğunlukla 50–70 yaş arası kadınlarda görülür ve östrojen yetersizliği, sürecin patogenezinde anahtar rol oynamaktadır[84]. Bu hormonal değişim sonucunda, interlökin-1 (IL-1),interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeylerinde artış meydana gelir[84]. Ortaya çıkan bu iltihabi mikro çevre, osteoklast aktivitesini artırırken, osteoblast ve osteositlerde apoptoz oranını yükseltir; sonuçta kemik yeniden şekillenme dengesi bozulur[84]. Klinik olarak en belirgin bulgu vertebra ve distal radius bölgelerinde görülen düşük enerjili kırıklardır[85].

2.2.6.1.2. Tip II Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip II)

Yaşa bağlı osteoporoz hem kortikal hem de trabeküler kemik dokusunda yaşlanmaya bağlı olarak meydana gelen kemik kaybını ifade eder. Bu osteoporoz tipi, her iki cinste de görülebilmekle birlikte, genellikle ileri yaş bireylerde ortaya çıkar ve primer osteoporoz kapsamında değerlendirilir. Kemik kaybının başlıca patofizyolojik mekanizmaları arasında yaşa bağlı olarak azalan osteoblastik aktivite ve sekonder hiperparatiroidizm yer alır[85]. Klinik olarak, en sık karşılaşılan kırık bölgeleri proksimal femur, proksimal tibia, pelvis ve vertebralardır[85].

Tablo 12. Tip 1 ve Tip 2 Osteporoz Karşılaştırılması[82]

	Tip 1 Osteoporoz (Postmenopozal)	**Tip 2 Osteoporoz (Senil)**
Yaş	50–65 yaş	>70 yaş
Cinsiyet Dağılımı	Kadınlarda yaygın	Kadın = Erkek (yaklaşık eşit)
Etkilenen Kemik Tipi	Trabeküler kemik	Trabeküler + kortikal kemik
Başlıca Neden	Östrojen eksikliği	Osteoblast aktivitesinde yaşa bağlı azalma, sekonder hiperparatiroidizm
Patogenez	Artmış osteoklastik aktivite, artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış osteoblastik aktivite, azalmış kemik formasyonu
Kırık Lokalizasyonları	Vertebra, distal Radius	Proksimal femur, pelvis, vertebra
Kemik Dönüşümü	Artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış kemik yapımı
Patofizyoloji	Hızlanmış kemik yıkımı	Yetersiz kemik yapımı
Cevap Verdiği Tedavi	Antirezorptif tedavilere daha duyarlı	Anabolik ajanlar ve D vitamini daha etkili

2.2.6.2. Sekonder Osteoporoz

Sekonder osteoporoz; erkeklerde daha sık görülen altta yatan nedene bağlı olarak çeşitlilik gösteren gruptur.

Tablo 13. Sekonder Osteoporoz Yapan Nedenler[72]

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 - Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar	- Sistemik lupus - Romatoid artrit
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

İdiyopatik Osteoporoz: Bu durum, premenopozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve hormonal, D vitamini düzeyleri normal olan; kemik zayıflığına yol açacak belirgin bir etyolojik faktörü bulunmayan çocuklar ve ergenlerde de gözlemlenebilir. İdiyopatik osteoporozun patogenezinde hiperkalsiüri, D vitamini metabolizmasındaki sapmalar ve IGF-I ile IL-1 sentezinde artış gibi çeşitli mekanizmalar rol oynadığı düşünülmektedir[86].Kemik biyopsisi verileri bireyler arasında farklılık göstermekte olup, bazı olgularda yetersiz osteoblastik aktivite, diğerlerinde ise belirgin kemik rezorpsiyonu gözlenmektedir[86].

Kalçanın Geçici Osteoporozu: Özellikle orta yaşlı erkekleri ve gebeliğin üçüncü trimesterindeki kadınları etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen nadir görülen klinik bir durumdur[87]. Tutulan eklemde şiddetli ağrı, ağırlık aktarımında zorluk ve eklem hareket açıklığında kısıtlılık olması tipiktir[87]. Sıklıkla, tutulan eklemde osteopeni görülmektedir[87]. Kalçada ani ve progresif ağrı, tutulan tarafta dizabilite ve antaljik yürüyüş başvuru nedenidir[87]. Travma olmadan kalça ağrısı mevcut olup magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile femur başı ve boynunda avasküler nekrozdan farklı kemik iliği ödemi gösterilir[88].

Normal Gebelik ve Laktasyon: Gebelik ve emzirme sürecine bağlı olarak gelişen osteoporotik durumlar, çoğunlukla postpartum dönemde kemik kütlesinin yeniden kazanılması ile düzelme gösteren, sınırlı klinik seyirli olgulardır[89]. Gebelikte artan fetal kalsiyum gereksinimi, maternal plazmada kalsitriol ve PTHrP düzeylerinin fizyolojik artışı ile dengelenir[90]. Bu durum, gastrointestinal sistemde kalsiyum emiliminin yaklaşık iki katına çıkmasına ve kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur[90]. Ancak, bu fizyolojik adaptasyonlar gebelik boyunca KMY üzerinde minimal etki gösterir[90]. Emzirme döneminde ise meme başı stimülasyonu ile prolaktin düzeyleri artar ve bu durum hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın baskılanmasına yol açar[90]. Aynı zamanda meme dokusundan artan PTHrP salınımı ve azalan östrojen düzeyleri, kemik yıkımını artırarak postpartum dönemde ciddi KMY kayıplarına neden olabilir[90].

2.2.7. Osteoporozun Klinik Bulguları

Klinik olarak sessiz seyreden osteoporoz, çoğu zaman kırık meydana geldiğinde tanı alır[91]. Klinik açıdan osteoporoz; kırık oluşumu, iskelet ağrısı, boyun kısalması, kifotik postür ve ilişkili ikincil komplikasyonlarla karakterizedir[92]. Osteoporozun başlıca klinik bulgusu, düşük enerjili travmalar sonucunda meydana gelen frajilite kırıklarıdır[93]. Vertebra, kalça, ön kol ve omuz bölgeleri, osteoporotik frajilite kırıklarının en sık lokalize olduğu anatomik alanlardır [93].

2.2.8. Osteoporoz Taraması

Yaşlı bireylerde osteoporoz ve buna bağlı kırık riski göz önünde bulundurularak, erken tanı ve önlem açısından tüm risk faktörleri detaylı biçimde incelenmeli, bu kapsamda, hastanın medikal öyküsü, fizik muayene bulguları, KMY ölçümleri ve laboratuvar testleri bir arada değerlendirilmelidir[94].Özellikle düşme riski, vertebra dışı kırıkların oluşmasında kritik rol oynadığı için, bu riskin saptanması ve azaltılması, osteoporotik kırıkların önlenmesinde KMY kadar değerlidir[94].

Tablo 14. Düşme ve Omurga Dışı Kırıkları için Risk Faktörleri[94]

Yürüyüş bozuklukları
Alt ekstremite kas güçsüzlüğü
Bilişsel bozukluk/demans
Merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif bozuklukları
Hipotansiyon
D vitamini eksikliği
Görme bozukluğu
İşitme engelli
Duruş stabilitesini etkileyen ilaçlar

Tablo 15. Osteoporoz Açısından Taranması Önerilen Hasta Grubu[72]

65 yaş üzeri bütün kadınlar ve 70 yaş üzeri bütün erkekler (risk faktörlerinden bağımsız)
Kırık için risk faktörü taşıyan<65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerden birinin varlığı Risk faktörleri 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
<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 Direkt grafilerde kırık varlığı Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

2.2.9. KMY Ölçüm Teknikleri

2.2.9.1. Single Photon Absorbtiometry (SPA):

Genellikle yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu distal radius ve ulna bölgeleriyle sınırlı kalan bu yöntem, I-125 radyoizotopundan yayılan monoenerjetik foton demetinin ekstremiteden geçirilip sodyum iyodür (NaI) içeren dedektörüyle algılanması esasına dayanmaktadır[95].

2.2.9.2. Dual Photon Absorbtiometry (DPA)

Yaklaşık 10 mrem düzeyinde radyasyon dozu ile çalışan bu yöntem, Gadolinyum radyoizotopunu kaynak olarak kullanarak farklı iki enerji düzeyindeki foton demetleriyle tüm vücut, lomber omurga ve proksimal femur bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunu ölçmeye olanak tanımaktadır[95].

2.2.9.3. Quantitative Computerised Tomography (QCT)

Trabeküler ve kortikal kemik dokularını ayrı değerlendirebilme özelliğiyle ölçüm doğruluğunu artıran bu ileri yöntem, vertebra orta hattından geçirilen yaklaşık 8–10 mm'lik kesitler aracılığıyla kemik mineral yoğunluğunu hacimsel olarak (g/cm³) belirlemektedir. 200–900 mrem arasında değişen radyasyon dozuna sahip bu sistem yüksek maliyetine bağlı olarak sınırlı klinik kullanıma sahiptir[96].

2.2.9.4. Ultrasonik yöntemler

Düşük maliyeti, taşınabilirliği, iyonizan radyasyon içermemesi ve kemik mikro-mimarisine ilişkin bilgi sunabilmesi nedeniyle özellikle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilen bir yöntemdir[95]. Bu teknik; kalkaneus ve patella gibi bölgelerde trabeküler kemiği, tibiada kortikal kemiği, falankslarda ise bütünsel (integral) kemiği değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ultrasonik ölçümler, genellikle iki parametreye dayanır:

Sesin Yayılma Hızı (Speed of Sound – SOS): Ultrason dalgasının kemik içinden geçiş süresi ile ilgili olup, ölçülen bölgenin kalınlığına bölünerek m/sn cinsinden hesaplanır.

Geniş Bant Ultrasonik Zayıflama (Broadband UltrasonicAttenuation – BUA): Kemik içindeki ses enerjisi kaybını değerlendirerek kemik kalitesi hakkında bilgi verir[97].

2.2.9.5. Single Energy X-Ray Absorbtiometry (SEXA)

X-ışını kaynağı kullanılarak gerçekleştirilen, düşük maliyetli, hızlı ve taşınabilir bir kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm yöntemidir. Ölçüm süresi yaklaşık 5 dakika olup, hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu son derece düşüktür (yaklaşık 1 μSv). Kalkaneus (topuk kemiği) ve ön kol gibi anatomik alanlar SEXA için ideal ölçüm bölgeleridir[95].

2.2.9.6. Radyographyc Absorbtiometry (RA)

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan, standart el radyografilerinden elde edilen kemik dansitesi ölçümlerinin, özel olarak kalibre

edilmiş alüminyum referans kılavuzları (alüminyum kama) ile karşılaştırılması esasına dayanan bir yöntemdir[95].

2.2.9.7. Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (DXA)

DXA, kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Hem ölçüm süreci oldukça pratik hem de bu işlem sırasında alınan radyasyon dozu son derece düşüktür[72]. Sırtüstü yatan hastanın altına yerleştirilen, iki farklı enerji düzeyinde foton yayan röntgen kaynağına sahip bir C kolu ve saçılmayı en aza indirmek amacıyla hasta ile X-ışını kaynağı arasına yerleştirilen bir kolimatör kullanılarak gerçekleştirilir; düşük ve yüksek enerjili fotonların emilim farkları hastanın üzerinden ölçülerek düzlemsel bir görüntü elde edilir ve bu görüntüden birim alan başına kemik mineral yoğunluğu (g/cm²) hesaplanır; ayrıca elde edilen T skoru, bireyin KMY değerinin aynı cinsiyet ve ırktaki referans popülasyona göre standart sapma farkını, Z skoru ise yaşa uygun normal popülasyona göre sapmayı ifade eder[98]. Osteoporoz tanısında referans yöntem olarak kullanılmasını öneren WHO ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF), bu tekniği tanısal standart olarak kabul etmektedir[99].

Tablo 16. KMY Ölçüm Yöntemleri ve Nitelikleri[72]

Özellikleri	DXA	pDXA	QUS	QCT	pQCT
Diagnostik sınıflama*	Evet	Sınırlı**	Hayır	Evet***	Hayır
Ölçüm	Alan KMY	Alan KMY	SOS, BUA	Volumetrik KMY	Volumetrik KMY
Kırık riski öngörme	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Zamanla değişimleri izleme	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Iyonizan radyasyon	++	+	0	+++	++
Maliyet	++	+	+	+++	++

Radyasyona maruz kalma ve maliyetin yaklaşık karşılaştırmas 0 = yok, + = düşük, ++ orta, +++ = en yüksek olacak şekilde listelenmiştir.
DXA = çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi; pDXA = çevresel DXA; QUS = kantitatif ultrason; QCT = kantitatif bilgisayarlı ultrason; pQCT = periferik QCT; SOS = ses hızı; BUA = geniş bant ultrason zayıflaması;
*Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması; **Distal üçte bir yarıçapınp DXA'sı (%33 yarıçap) WHO sınıflandırmasıyla kullanılabilir; *** QCT verilerinin 2 boyutlu projeksiyonlarından hesaplanan toplam kalça ve femur boynu T skorları WHO sınıflandırmasıyla kullanılabilir

2.2.10. KMY Sonuçlarının Yorumlanması

T skoru, bireyin kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerinin, aynı cinsiyetten genç erişkin bireylerin ortalama KMY değerine göre kaç standart sapma farklılık gösterdiğini ifade eder. Bu ölçüt, özellikle postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzerindeki erkeklerde osteoporoz tanısında kullanılmalıdır. Buna karşılık, Z skoru, kişinin KMY değerinin, yine aynı cinsiyetten ve aynı yaş grubundaki bireylerin ortalama KMY değerine göre kaç standart sapma gösterdiğini gösterir. Premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz değerlendirmesi yapılırken Z skoru esas alınmalıdır[72].

Tablo 17. WHO Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz Tanımı[70]

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

2.2.11. KMY Ölçüm Sıklığı

Postmenopozal kadınlar ve 70 yaş üzeri erkeklerde tedavi yoksa 2 yılda bir, tedavi gören hastalarda yılda bir, teriparatid alanlarda 6 ayda bir ve sekonder osteoporoz ya da glukokortikoid kullanımı olanlarda 6 ayda bir veya yılda bir tekrar edilmesi gereken KMY ölçümlerinin, mümkünse aynı cihaz ve teknisyenle yapılması önerilmektedir[72].

2.2.12. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

Kemik dönüşüm belirteçleri hem klinik uygulamalarda hem de bilimsel çalışmalarda sıkça kullanılan testlerdir. Bu belirteçler genellikle ELISA veya otomatik

immünoassay yöntemleriyle ölçülür. Bu belirteçler osteoporoz, osteomalazi, Paget hastalığı, fibroz displazi, hipofosfatazya, primer hiperparatiroidi ve kronik böbrek hastalığına bağlı mineral-kemik bozuklukları gibi hastalıkların tanı ve takibinde yararlı bilgiler sağlayabilir[100].

Kemik yapım ve yıkım belirteçleri kemik mineral yoğunluğundan (KMY) bağımsız olarak, tedavi almayan hastalarda kırık riskini ve kemik kaybı hızını öngörmede; tedavi sürecinin 3–6. aylarında tekrarlandığında ise fraktür riskinin değerlendirilmesi, tedaviye uyumun izlenmesi, ilacın doğru kullanımının kontrolü, KMY'deki değişikliklerin takibi ve tedaviye ara verilme ya da yeniden başlama zamanının belirlenmesi amacıyla kullanılabilir[101].

Tablo 18. Kemik Döngü Belirteçleri[102]

Kemik yapım belirteçleri	▪ Osteokalsin ▪ Kemik spesifik alkalen fosfataz ▪ Serum prokollajen tip 1 aminoterminal 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

2.2.12.1. Kemik Yapım Belirteçleri

- **Osteokalsin (OC):** Osteoblast farklılaşmasının ileri aşamalarında üretilen, kolajen içermeyen ve K vitamini varlığına bağımlı olarak sentezlenen 49 amino asitli bir protein olarak tanımlanmıştır[103]. Olgun osteoblastların yanı sıra odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından da üretilen bu protein, kemik matriksinde yer almaktadır[104]. Osteokalsin, bir yandan kemik mineralizasyonunun düzenlenmesinderol oynarken, diğer yandan osteoblast ve osteoklast aktivitesini modüle ederek kemik yeniden şekillenme döngüsünü etkilemektedir[103].

Genel olarak osteokalsin (OC), karboksillenmiş (cOC) ve düşük karboksillenmiş (ucOC) olmak üzere iki ana formda bulunur. Serumda bu formlar ayrı ayrı ölçülebileceği gibi, kemik rezorpsiyonu sırasında salınan parçaları da içeren toplam osteokalsin (tOC) düzeyi olarak da değerlendirilebilir[105]. Kemik yıkımının artması durumunda yükselebilen ucOC'nin yanı sıra, kemik yapım sürecinin hızlandığı hallerde hem tOC hem cOC hem de ucOC düzeylerinde belirgin artışlar gözlenmektedir[105].

Çeşitli araştırmalar, karboksillenmemiş osteokalsinin (ucOC), insülin sekresyonu ve β-hücre proliferasyonunu artırma, adiponektin sentezini artırarak insülin duyarlılığını iyileştirme ve yağ kütlesini azaltma, iskelet kası performansını iyileştirme, testosteron ve GLP-1 salınımını artırma ve bilişsel işlevleri destekleme gibi çok yönlü işlevlere sahip olduğunu göstermiştir; bu etkilerin, glukoz metabolizması ve diyabetik komplikasyonlarla yakından ilişkili olduğu öne sürülmektedir[106].

- Kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP): Normal karaciğer fonksiyonuna sahip erişkin bireylerde, serumda saptanan toplam alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin yaklaşık %50'si kemik dokusundan, özellikle de osteoblastlardan kaynaklanmaktadır[104]. Kemik kaynaklı ALP, osteoblast aktivitesinin bir göstergesi olarak, kemik yapım süreçlerinde rol oynar ve kemik metabolizması ile ilgili hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilir.

-Prokollajen tip 1 N-terminal Propeptid (P1NP), Prokollajen tip 1 C-terminal Propeptid (P1CP): Kemik matriksine entegre olarak kemik yapım sürecine katılan prokollajen tip I, fibroblastlar ve osteoblastlar tarafından sentezlenen kolajen tip I'in öncül formu olup, dönüşüm sürecinde özgül proteazlar aracılığıyla uzaklaştırılan N-terminal (P1NP) ve C-terminal (P1CP) propeptid uzantılarına sahiptir[104]. Her iki propeptid, yani PICP ve PINP, spesifik poliklonal immünoassay yöntemleri ile serumda ölçülebilmektedir[107]. Serum PICP düzeyleri, kemik oluşumu ile orta düzeyde bir korelasyon gösterirken; PINP'in trimerik yapısının ölçümü, osteoporozda kemik yapımının değerlendirilmesinde daha duyarlı ve özgün bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir[107].

2.2.12.2. Kemik Yıkım Belirteçleri

-Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (CTx), Tip I kollajen N terminal telopeptid çapraz bağları (NTx): Kemik yıkımı sırasında, kollajen yapısına çapraz bağlarla tutulu olan amino-terminal (NTx) ve karboksi-terminal (CTx) telopeptid fragmanları dolaşıma geçtikten sonra idrar aracılığıyla organizmadan uzaklaştırılmaktadır[108]. Bu belirteçlerden özellikle NTx'in serum veya idrardaki yüksek konsantrasyonları, artmış kemik rezorpsiyonu ile ilişkilendirilmektedir[109]. Menopoz sonrası kadınlarda kırık riskinin öngörülmesinde kullanılan bir kemik rezorpsiyon belirteci olan NTx-1, ELISA yöntemiyle kantitatif olarak ölçülmekte olup, oda sıcaklığında idrar örneklerinde yaklaşık 24 saat boyunca stabilitesini korumaktadır[104].

-Piridinolin ve Deoksipiridinolin (D-PYR, PYD): Kolajenin mekanik stabilitesini sağlayan yapısal bir bileşen olan deoksipiridinolin (D-PYR), kolajen fibrillerindeki lizin rezidüleri arasında çapraz bağların oluşumunu sağlayarak bu işlevini yerine getirmektedir[110]. Kemik ve diş dokularında yoğun olarak bulunması deoksipiridinolin (D-PYR) molekülünü kemik rezorpsiyonunun özgül bir göstergesi olarak klinik kullanıma uygun hale getirmektedir. Kemik matriksindeki çapraz bağlı kolajenlerin proteolitik yıkımı sonucunda açığa çıkan bu molekül, dolaşıma geçtikten sonra idrarla organizmadan uzaklaştırılmaktadır[104]. Hidroksilizinler arasında kurulan çapraz bağlardan kaynaklanan PYD, kemik, kıkırdak, bağ dokusu ve damarlar gibi çeşitli dokularda bulunur[110]. Klinik pratikte, bu göstergeler kemik kaybı riski olan bireyleri belirlemek, metabolik kemik hastalıklarını tanımak ve tedavi sürecini izlemek amacıyla kullanılmaktadır[111].

- Tartarat dirençli asit Fosfataz 5b (TRAP 5b): Osteoklastik aktivitenin doğrudan biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilen TRAP 5b, serumda özgül immünolojik yöntemlerle tespit edilebilen bir enzimdir; dolaşıma geçtikten sonra hidrolize uğrar, karaciğerde metabolize edilir ve son aşamada idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır[104]. TRAP 5b, yalnızca osteoklast aktivitesini değerlendirmede değil, aynı zamanda alendronat gibi antiresorptif ajanlara verilen yanıtın izlenmesinde de etkili bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır[112].

2.2.13. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz, güncel farmakolojik tedavi protokolleri ile tanı sonrası etkin şekilde yönetilebilmekte; ayrıca risk faktörleri belirlenen bireylerde uygulanan nonfarmakolojik yaklaşımlar ile hastalık ve osteoporotik kırık gelişim riski azaltılabilmektedir. Nonfarmakolojik tedaviler, tanı almış hastalarda farmakolojik tedaviye destek sağlarken, farmakolojik tedavi osteoporotik kırıkların şiddetini hafifletebilmektedir[113].

2.2.13.1. Osteoporoz Nonfarmakolojik Tedavisi

Doruk kemik kütlesinin gelişimi ve korunmasında kilit faktörlerden biri olan egzersiz, denge, kas gücü, esneklik ve genel kondisyonu iyileştirerek düşme olasılığını ve buna bağlı kırık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır[114]. Terapötik egzersiz programları, osteoporozla ilişkili postüral bozuklukların düzeltilmesini, apendiküler kas kütlesinin artırılmasını, hareketsizliğin yol açtığı komplikasyonların önlenmesini ve düşme-kırık riskinin azaltılmasını amaçlamaktadır; bu nedenle, farmakoterapiye benzer biçimde bireysel hasta özelliklerine göre planlanmalıdır[115].

Osteoporozun önlenmesi ve kemik sağlığının korunması için kalsiyum alımının yaş ve cinsiyete uygun düzeyde sürdürülmesi, vitamin D düzeyinin yeterli tutulması, dengeli beslenme alışkanlığının benimsenmesi, sigaradan kaçınılması, alkol tüketiminin sınırlandırılması ve günlük kafein alımının 200 mg'ın altında tutulması önerilmektedir[72].

Kemik sağlığının korunması amacıyla 50–70 yaş arası erkeklerde günlük 1000 mg, 51 yaş ve üzeri kadınlarda ve 71 yaş üzeri erkeklerde 1200 mg kalsiyum alımı önerilmekte olup, diyetle yeterli alımın sağlanamadığı durumlarda takviye kullanımı gerekmektedir[135].

Sağlıklı bireylerde, serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL'nin üzerinde olması yeterli kabul edilirken; metabolik kemik hastalığı bulunan veya bu yönde klinik şüphesi olan kişilerde hedef düzeyin 30 ng/mL ve üzeri olması önerilmektedir[135]. Güncel klinik pratikte, tedavi planlamasında serum 25(OH)D düzeyinin 30–50 ng/mL aralığında olacak şekilde düzenlenmesi yaygın kabul gören bir uygulamadır[116]. 25(OH)D düzeyi ≤20 ng/mL olanlarda sekiz hafta boyunca haftada 50.000 IU (veya

günlük 6000 IU) oral D3 verilmesi, ardından 1500–2000 IU/gün idame tedavisine devam edilmesi; düzeyi >20 ng/mL olanlarda ise hedef 30 ng/mL üzerine çıkmak için günlük 1500–2000 IU D3 kullanılması önerilmektedir[72].

2.2.13.2. Osteoporoz Farmakolojik Tedavisi

Bifosfonatlar; osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ilaç olup, plazma, idrar ve sinovyal sıvıda bulunan ve kemik mineralizasyonunun endojen inhibitörü olan inorganik pirofosfatın sentetik analoglarıdır[117]. Oral bifosfonatların gastrointestinal emilimi oldukça düşük olduğundan, bir gecelik açlığı takiben bir bardak sade su ile alınmaları, sonrasında alendronat ve risedronat için en az 30 dakika, ibandronat için ise 60 dakika aç kalınması ve bu süre boyunca dik pozisyonda durulması, yemek borusu teması ve gastrointestinal yan etkilerin azaltılması açısından önerilmektedir[72].

Zoledronik asit, intravenöz olarak kullanılır, malign ve benign durumlar da dahil olmak üzere çok sayıda metabolik kemik hastalığının tedavisinde onaylanmış bir bifosfanattır[118]. Osteoporoz ve glukokortikoid kaynaklı osteoporozda standart doz yılda bir kez 5 mg intravenöz olarak uygulanır[118]. Akut böbrek hasarı mevcut olan veya kreatinin klerensi 35 mL/dak'nın altında saptanan hastalarda zoledronat tedavisinin uygulanması önerilmemektedir[119]. Zoledronat kullanımına bağlı en sık bildirilen advers reaksiyonlar ateş, baş ağrısı, miyalji, ekstremite ağrısı ve artralji iken; hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, akut faz yanıtı , böbrek hasarı, atipik femur kırıkları, çene osteonekrozu, atriyal fibrilasyon ve oküler inflamasyon daha ciddi advers etkiler arasında yer almaktadır[120].

Postmenopozal osteoporozun profilaksi ve tedavisinde onaylanmış olan ibandronat, 150 mg oral aylık ya da 3 mg intravenöz üç aylık doz rejimleri ile kullanılmaktadır[121]. Haftada bir kez 35 mg risedronat ile tedavinin kemik devir belirteçlerini önemli ölçüde azalttığını ve kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını göstermiştir[122].

Alendronatın osteoporoz önlenmesinde haftada bir kez 35 mg ve tedavisinde haftada bir kez 70 mg kullanılmaktadır. Etiket dışı Crohn hastalığına bağlı osteoporoz, kistik fibroz ile ilişkili osteopeni, fibröz displazi, büyüme hormonu eksikliği ve maligniteye bağlı hiperkalsemide kullanılmaktadır[123]. Geçici hipokalsemi, geçici

hipofosfatemi ve çeşitli gastrointestinal şikayetler (karın ağrısı, mide ekşimesi, bulantı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, özofajit) alendronatın en sık görülen yan etkileridir[123].

Kemik anti-resorptif ilaç grubunda yer alan denosumab RANK/RANKL etkileşimini bloke ederek, osteoklast diferansiyasyonu ve aktivasyonunda rol oynayan NF-κB aracılı sinyal yolunu inhibe etmekte; böylece kemik yıkımını önlemektedir[124]. Multiple miyelom, osteoporoz, bifosfonat dirençli malign hiperkalsemi, androjen yoksunluğu ile ilişkili kemik kaybı olan durumlarda kullanılabilmektedir[125].

Teriparatid (PTH 1-34); insan PTH'nin ilk 34 amino asidinden oluşan, PTH1R'ye bağlanarak osteoanabolik etki gösteren rekombinant bir peptid analoğudur ve subkutan yolla uygulanır[126]. Hiperkalsemisi bulunan hastalarda teriparatid kalsiyum düzeylerini artırabilir veya mevcut durumu ağırlaştırabilir; bu nedenle primer hiperparatiroidizm varlığında kullanımı önerilmemektedir[127].

Raloksifen, östrojen reseptörlerine bağlanarak kemik rezorpsiyonunu azaltıp kemik mineral yoğunluğu ve gücünü artıran, ancak sıcak basması, kas spazmları, artralji ve enfeksiyon gibi yan etkiler oluşturabilen; geçmişte venöz tromboemboli, malignite,aktif sigara kullanımı veya trombofili öyküsü bulunan hastalarda kontrendike olan bir seçici östrojen reseptör modülatörüdür[128]. Postmenopozal osteoporoz tedavinde endike olup, vertebral kırık riskini azaltmada etkinliği kanıtlanmış onaylı doz, 60 mg/gün oral tablet uygulamasıdır[131].

Kalsitonin, tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinde sentezlenen 32 amino asitlik bir peptid hormon olup, osteoklast aktivitesini baskılayarak ve kalsiyumun renal atılımını artırarak kemik rezorpsiyonunu ve serum kalsiyum düzeylerini azaltır[129].

Stronsiyum ranelat, iki kararlı radyoaktif olmayan stronsiyum atomu ile organik bir ligand olan ranelik asidin kompleksinden oluşan bir bileşiktir ve olgun osteoblastların aktivitesini artırarak kollajen ile kollajen dışı matriks proteinlerinin sentezini uyarıp kemik formasyonunu destekler[130].

Östrojen, OPG ekspresyonunu artırıp RANKL etkisini baskılayarak osteoklast aktivitesini azaltırken Wnt/β-katenin ve BMP sinyallemesi yoluyla

osteoblastogenezisi destekler; bu nedenle östrojen eksikliğine bağlı osteoporozda, östrojen replasmanı temel tedavi rejimlerinden biridir[132].

2.2.14. Osteoporoz ve Diabetes Mellitus

Diabetes mellitusun; metabolik kemik hastalıkları, osteoporoz, düşük enerjili kırıklar ve özellikle geriatrik bireylerde görülen düşmeler gibi çeşitli kemikle ilişkili olaylarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir[133]. Hipergliseminin osteoblast fonksiyonunu baskılayıp osteoklast aktivitesini artırarak kemik oluşumunu olumsuz etkilediği; bu süreçte M-CSF, TNF-α ve RANKL üretimini uyararak kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı, Runx2, osteokalsin ve osteopontin ekspresyonlarını azaltarak osteoblastogenezisi engellediği, ayrıca PPAR-γ aracılı adipojenik farklılaşmayı ve AGE birikimini artırarak kemik kalitesini düşürdüğü ve sonuçta osteopeni, osteoporoz ile kırılganlık kırıklarına zemin hazırladığı gösterilmiştir[133].

Tablo 19. Diabetes Mellitusun Kemiğe Olumsuz Etki Mekanizmaları[134]

Mekanizma	Açıklama / Etki Yolu
Kalsiyum dengesi bozukluğu	Hiperglisemiye bağlı artmış üriner kalsiyum atılımı (hiperkalsiüri) ve azalmış intestinal kalsiyum emilimi sonucu negatif kalsiyum dengesi gelişir.
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Diyabete bağlı nefropati, kalsiyum-fosfor ve D vitamini metabolizmasını bozarak kemik sağlığını olumsuz etkiler.
Fonksiyonel hipoparatiroidizm	PTH sekresyonundaki azalma kemik döngüsünü yavaşlatır.
D vitamini metabolizması değişiklikleri	Özellikle diyabetik nefropati varlığında D vitamini aktivasyonunun azalması kemik mineralizasyonunu bozar.
İnsülin ve IGF eksikliği	Anabolik etkilerinin azalması osteoblast aktivitesini düşürür.
Obezite	Mekanik yükte artışa rağmen yağ dokusundan salınan sitokinler kemik kalitesini olumsuz etkiler.
Gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGEs)	Kollajen çapraz bağlarını değiştirerek kemik elastikiyetini ve dayanıklılığını azaltır.
Mikroanjiyopati	Kemik dokusunun kanlanmasını bozarak rejenerasyonu sınırlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif ve kesitsel olup,1 Ocak 2025–1 Eylül 2025 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları polikliniğinde yürütülmüştür. Çalışma 18.11.2024 tarih ve 2024-KAEK-12 etik kurul koduyla İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi 2008 ilkeleriyle uyumlu şekilde hazırlanmış olup, çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerden bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

İç hastalıkları polikliniğine başvuran 18-80 yaş arası, son üç ay içinde Tip 2 diabet mellitus tanısı alarak monoterapi metformin ve metformin ile kombine SGLT-2 inhibitörü başlanan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya; kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilecek steroid kullanımı, Cushing hastalığı, tiroid fonksiyon bozuklukları (hipo -hipertiroidi), malabsorpsiyon sendromları (çölyak hastalığı vb.), inflamatuar bağırsak hastalıkları, malignite, mide veya bağırsak rezeksiyonu öyküsü, heparin, bifosfonat ya da denosumab kullanımı öyküsü bulunan; ayrıca kemik dansitometrisinde T skoru ≤ -2,5 saptanan bireyler dâhil edilmemiştir.

Çalışmada hastalar tedavi olarak başlanan antidiyabetik ajana göre, monoterapi metformin ve metformin ile kombine SGLT-2 inhibitörü kullanan bireyler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Monoterapi metformin kullanan bireyler kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Çalışmada birçok klinik ve biyokimyasal parametre değerlendirilmekle birlikte, özellikle kemik yapım belirteçleri olan osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP) ve kemik metabolizmasını hormonal olarak etkileyen 25(OH)D düzeyi başlıca değişkenler olarak belirlenmiştir. Bu üç temel belirtecin, SGLT-2 inhibitörleri ile olan ilişkisini ortaya koymak ve diyabetik bireylerde tedavi amacıyla kullanılan SGLT-2 inhibitörleri ile metforminin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini biyokimyasal ve hormonal düzeyde değerlendirmek çalışmanın temel gerekçesini oluşturmaktadır. Bu kapsamda, iki hasta grubunda başlangıç ve altıncı ay ölçümleri karşılaştırılarak; tüm parametrelerin grup içi ve gruplar arası değişimleri değerlendirilmiştir.

Hastalardan, poliklinik başvurusu sırasında ve tedavinin altıncı ayındaki rutin kontrollerde biyokimyasal ve hematolojik analizler için en az 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde antekübital venden kan örnekleri alınmıştır. Yaş, cinsiyet, beslenme durumu, menopoz durumu, sigara kullanımı ve ek hastalık bilgileri, hastalardan kan örneklerinin alındığı gün eş zamanlı olarak kaydedilmiştir. Hastaların tanı anında kemik dansitometre ölçümleri DMS marka (2016) Stratos dR modeli (Fransa) ile yapılmıştır. Katılımcıların antropometrik ölçümleri ise 0. ve 6. ayda TANİTA BC 418 model cihaz ile standart klinik pratiğe uygun biçimde biyoelektrik empedans yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Kemik spesifik ALP ve osteokalsin serum düzeyleri için alınan kan numunesi, santrifüj edilerek, hastanemizin (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi) merkez laboratuvar ünitesinde -80 Celcius derece soğuk ortamı sağlayan özel buzdolabında, biyokimya tahlil makinesinde işleme girene dek muhafaza edilmiştir. Numuneler analiz günü kontrollü şekilde çözdürülüp oda sıcaklığına ulaştırıldıktan sonra, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle Biotek 50TS cihazında, Sunred marka ELİSA kitleri kullanılarak ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde Mindray CAL 8000 (Mindray Diagnostics, Çin) cihazı ile çalışılmıştır. HbA1c düzeyleri ise ARKRAY Healthcare Pvt. Ltd. (Japonya) firmasına ait Adams HA-8180-V analizöründe, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle ölçülmüştür.

25(OH) vitamin D düzeyleri, Siemens Atellica (Siemens AG, Almanya, Berlin) cihazında ECLIA (elektrokemilüminesans immünoassay) yöntemiyle analiz edilmiştir. Biyokimyasal parametreler ise Mindray BS2000 (Mindray Diagnostics, Çin) cihazında ECLIA yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

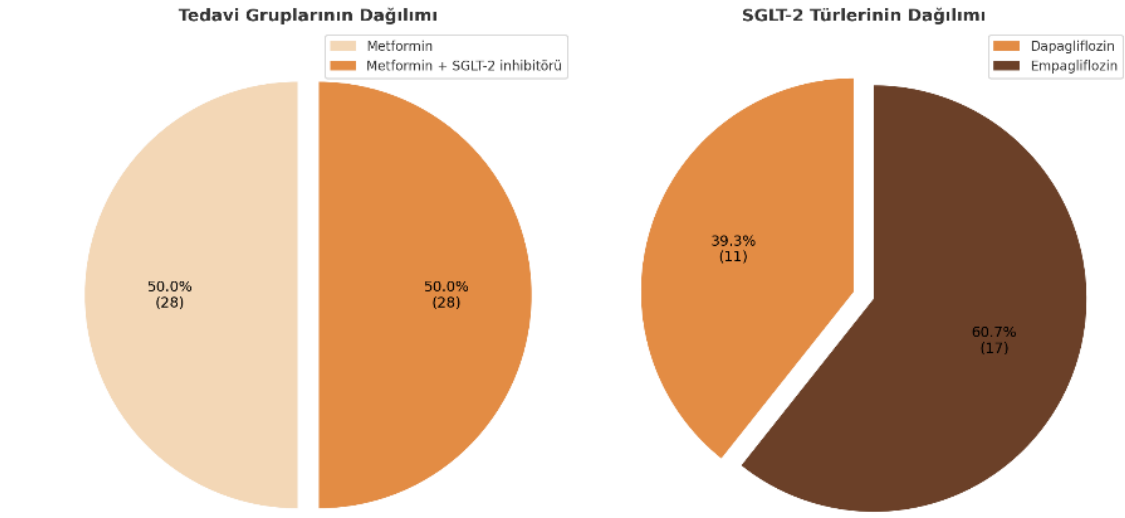
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi *IBM SPSS Statistics 26.0 ve AMOS 24.0 programları* kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve yüzde değerleri) hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *çarpıklık*

(skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri incelenerek değerlendirilmiş; ±1,96 aralığında kalan değerler için normal dağılım varsayımı kabul edilmiştir *(Kalaycı, 2005)*[136]. Normal dağılım gösteren iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında *Independent Samples T Testi*, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise *Mann–Whitney U testi* kullanılmıştır. Aynı grubun 0. ay ve 6. ay ölçümlerinin karşılaştırılmasında, verilerin dağılımına göre *Paired Samples T Testi veya Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi* uygulanmıştır. Analizlerde normal dağılım gösteren veriler *"t"* harfi ile, normal dağılmayan veriler ise *"z"* harfi ile belirtilmiştir. Gruplar arası tanımlayıcı değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-*Kare testi* (χ^2) uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkilerin değerlendirilmesinde *Spearman korelasyon analizi* kullanılmıştır. Korelasyon katsayıları; 0.00–0.30 arası düşük, 0.30–0.70 arası orta, 0.70–1.00 arası ise yüksek düzeyde ilişki olarak değerlendirilmiştir (Büyüköztürk, 2020)[137]. Elde edilen anlamlı korelasyonlar doğrultusunda, tedavi grubunun (0=Metformin, 1=Metformin+SGLT-2 inhibitörü) çeşitli biyokimyasal değişim skorları üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla *Yol Analizi (Path Analysis)* yapılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyleri $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 56 yeni tanı almış tip 2 diabetes mellitus hastası dahil edilmiştir. Katılımcılar, uygulanan antidiyabetik tedavi protokollerine göre iki gruba ayrılmıştır. Tedavi grupları incelendiğinde, olguların %50'si (n=28) yalnızca metformin tedavisi alırken, kalan %50'si (n=28) metformin + SGLT-2 inhibitörü kombinasyon tedavisi almıştır. SGLT-2 inhibitörü kullanan 28 hastanın alt grupları değerlendirildiğinde, %39,3'ünün (n=11) dapagliflozin, %60,7'sinin (n=17) empagliflozin kullandığı belirlenmiştir *(Şekil 1)*. Yeni tanı almış diabetes mellitus hastalarında farklı antidiyabetik tedavi protokollerinin tanımlayıcı ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 20'de sunulmuştur.



Şekil 1. Yeni tanı almış diabetes mellitus hastalarında tedavi gruplarının ve SGLT-2 inhibitörü türlerinin dağılımı.

Tablo 20. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Gruplarının Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		*Metformin (n:28)*		*Metformin + SGLT-2 inhibitörü (n:28)*		*P*
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	
Cinsiyet	Kadın	16	57,1	18	64,3	0,784
	Erkek	12	42,9	10	35,7	
Yaş	<50 yaş	14	50,0	11	39,3	0,131
	≥50 yaş	14	50,0	17	60,7	
Beslenme durumu	İyi	28	100,0	28	100,0	-
	Kötü	0	0,0	0	0,0	
Sigara kullanımı	Yok	21	75,0	23	82,1	0,745
	Var	7	25,0	5	17,9	
Menopoz***	Yok	1	6,3	3	16,7	0,683
	Var	15	93,8	15	83,3	
HT	Yok	21	75,0	18	64,3	0,561
	Var	7	25,0	10	35,7	
BMI	Normal	9	32,1	9	32,1	0,609
	Hafif kilolu	13	46,4	10	35,7	
	Obez	6	21,4	9	32,1	
HbA1c değişimi	%0,5'ten daha az azalma	13	46,4	8	28,6	0,149
	%0,5 – %1 arası azalma	11	39,3	10	35,7	
	%1 ve üzeri azalma	4	14,3	10	35,7	
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)		*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*		*P*
Yaş[t]		50,07 ± 9,36 50 (32 - 70)		51,61 ± 9,31 51 (36 - 77)		0,541

**p<0,05, **p<0,01, ***Sadece kadın hasta sayısına göre değerlendirilmiştir.*
χ2: Ki-kare testi (Kategorik veriler), t: IndependentSample Testi.

Hastalar, uygulanan antidiyabetik tedavi protokollerine göre iki grupta (metformin ve metformin + SGLT-2 inhibitörü) değerlendirilmiştir. Her iki grupta da kadın ve erkek oranı benzer olup, yaş dağılımları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Katılımcıların başlangıç kemik dansitometri ölçümlerinde osteoporoz saptanmamıştır. Bu nedenle katılımcılara olası sonuçları etkileyebilecek D vitamini ve kalsiyum gibi ek replasman planlanmamış, tüm bireylere benzer içerikte bir beslenme öneri listesi verilmiştir. Vizitlerde önerilen beslenme planına uyum bildiren bireyler "iyi beslenme durumu" olarak kategorize edilmiştir.

Sigara kullanımı, menopoz durumu ve hipertansiyon (HT) varlığı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır *(p>0,05).*

Beden kitle indeksi (BMI) dağılımı benzer şekilde her iki grupta da çoğunlukla hafif kilolu bireylerden oluşmaktadır *(p>0,05).* HbA1c değişim düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmamakla birlikte *(p>0,05),* SGLT-2 inhibitörü eklenen grupta %1 ve üzeri HbA1c azalması daha yüksek oranda görülmüştür (%35,7'ye karşı %14,3). Genel olarak her iki tedavi grubunun demografik ve klinik özelliklerinin benzer olduğu belirlenmiştir. İki grubun 0. ve 6. ay antropometrik ölçümleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Antropometrik değişkenler	*Ölçümler*	*Metformin (n:28)*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü (n:28)*	*p[1]*
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*	
Boy (cm)[t]	0. Ay	163,29 ± 8,03 161,5 (150 - 180)	161,93 ± 9,18 160 (149 - 183)	0,558
	6. Ay	163,25 ± 8,1 161,5 (150 - 180)	162,04 ± 9,47 160 (149 - 183)	0,608
	p2	0,745	0,736	
Kilo (kg)[t]	0. Ay	85,63 ± 12,14 81,95 (67,8 - 111)	85,48 ± 18,16 81,8 (61 - 132,1)	0,971
	6. Ay	84,48 ± 12 81,55 (64,7 - 110)	83,75 ± 17,71 80,55 (60,8 - 129)	0,858
	p2	**0,019***	**0,004****	
BMI (kg/m²)[t]	0. Ay	32,18 ± 4,48 31,9 (23,7 - 45,8)	32,6 ± 6,12 31,55 (23,2 - 45,7)	0,772
	6. Ay	31,78 ± 4,38 31,95 (22,7 - 42,9)	31,85 ± 5,73 31,15 (23,2 - 44,8)	0,963
	p2	**0,040***	**0,009****	
Kemik ağırlığı (kg)[t]	0. Ay	2,66 ± 0,39 2,60 (2,1 - 3,6)	2,62 ± 0,43 2,6 (1,9 - 3,7)	0,746
	6. Ay	2,74 ± 0,37 2,65 (2,3 - 3,7)	2,65 ± 0,47 2,65 (1,9 - 3,8)	0,452
	p2	**0,004****	0,103	

**p<0,05, **p<0,01.*
p1: Tedavi protokollerine göre her bir zamandaki ölçümlerin karşılaştırılması (IndependentSamples T Testi).
p2: Her bir grubun 0. ay ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması (PairedSamples T Testi).

Katılımcıların antropometrik ölçümleri, 0. ve 6. aylarda, standart klinik pratiğe uygun biçimde biyoelektrik empedans analizi ile gerçekleştirilmiştir. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada, boy, kilo, BMI ölçümlerinin her iki zamanda (0. ve 6. ay)

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği belirlenmiştir *($p_1>0,05$).* Buna karşın, kilo değerleri her iki grupta da anlamlı şekilde azalmıştır ($p_2<0,05$). Benzer şekilde, BMI (vücut kitle indeksi) değerlerinde de her iki grupta anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p_2<0,05$). Sonuç olarak, gruplar arası karşılaştırmalarda (p_1) fark bulunmazken, grup içi değişimlerde (p_2) özellikle kilo ve BMI değerlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Kemik ağırlığı, vücuttaki toplam kemik dokusunun tahmini mineral kütlesini temsil eder. Bu değer, biyoelektrik empedans analizi (BIA) yöntemi kullanılarak, kas, yağ ve su oranlarından matematiksel olarak hesaplanmış ve kilogram (kg) cinsinden tahmini biçimde elde edilmiştir. Kemik ağırlığı açısından değerlendirildiğinde, metformin grubunda 6. ay sonunda anlamlı bir artış görülmüştür ($p_2<0,05$), ancak metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p_2>0,05$). Sonuç olarak, gruplar arası karşılaştırmalarda (p_1) fark bulunmazken, grup içi değişimlerde (p_2) özellikle kilo ve BMI değerlerinde anlamlı azalma, kemik ağırlığında ise yalnızca metformin grubunda artış olduğu tespit edilmiştir.

Grupların kemik mineral yoğunluğu ve dansitometri bulguları Tablo 22'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 22. Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokolleri Uygulanan Gruplar Arasında Kemik Mineral Yoğunluğu ve Dansitometri Bulgularının Karşılaştırılması

Değişkenler		*Metformin (n:28)*		*Metformin + SGLT-2 inhibitörü (n:28)*		
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	*p*
L1–L4 T skoruna göre sınıflama	Normal kemik yoğunluğu	18	64,3	17	60,7	1,000
	Osteopeni	10	35,7	11	39,3	
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)		*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*		*p*
Kemik Dansitometre T Skoru (L1–L4 bölgesi)[t]		0,92 ± 0,7 0,65 (0,1 - 2,3)		0,82 ± 0,57 0,7 (0 - 2,1)		0,547
Kemik Dansitometre T Skoru (Sol femur)[t]		0,88 ± 0,69 0,85 (0 - 2,4)		0,87 ± 0,53 0,9 (0,1 - 1,9)		0,931
Sol femur kemik mineral yoğunluğu (BMD, g/cm²)[t]		1,09 ± 0,16 1,08 (0,68 - 1,38)		1,11 ± 0,12 1,12 (0,87 - 1,39)		0,562
L1–L4 omurga kemik mineral yoğunluğu (BMD, g/cm²)[t]		1,03 ± 0,12 1,05 (0,8 - 1,27)		1,06 ± 0,12 1,03 (0,83 - 1,3)		0,442
L1–L4 omurga Z Skoru[t]		0,94 ± 0,69 0,85 (0 - 2,5)		0,83 ± 0,69 0,7 (0 - 2,7)		0,575

**p<0,05, **p<0,01. χ2: Ki-kare testi (Kategorik veriler), t: IndependentSample Testi.*

Grupların L1-L4 T skoru, Sol femur T skoru, kemik mineral yoğunlukları ve vertebra Z skoru karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Her iki tedavi protokolünün kemik metabolizması parametreleri üzerindeki etkileri 0. ve 6. ay ölçümleri Tablo 23'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 23. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Kemik Metabolizması Parametrelerinin Karşılaştırılması

Antropometrik değişkenler	*Ölçümler*	*Metformin (n:28)*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü (n:28)*	*p[1]*
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*	
Kemik spesifik ALP (U/L)[z]	0. Ay	166,33 ± 126,57 131,22 (73,99 - 550,59)	157,22 ± 101,45 134,02 (62,48 - 597,64)	0,629
	6. Ay	196,05 ± 237 136,89 (60,61 - 1290,9)	189,46 ± 263,32 141,64 (20,79 - 1497,12)	0,838
	p2	0,785	0,946	
25(OH)D (µg/L)[z]	0. Ay	10,81 ± 5,89 8,15 (4,2 - 26,4)	9,35 ± 6,28 7,65 (4,2 - 35,5)	0,338
	6. Ay	22,42 ± 9,5 19,5 (7,2 - 43,1)	20,08 ± 11,89 19,85 (4,2 - 48,5)	0,359
	p2	**0,000****	**0,000****	
Osteokalsin (ng/mL)[z]	0. Ay	25,05 ± 19,45 18,72 (12,21 - 89,92)	20,96 ± 14,39 18,02 (3,37 - 89,26)	0,572
	6. Ay	24,07 ± 14,51 19,17 (10,27 - 70,29)	21,37 ± 15,07 17,4 (3,45 - 91,57)	0,359
	p2	0,495	0,649	
Kalsiyum (mg/dL)[t]	0. Ay	9,76 ± 0,37 9,7 (9 - 10,5)	9,72 ± 0,51 9,65 (8,9 - 11)	0,742
	6. Ay	9,94 ± 0,38 9,95 (9 - 10,8)	9,95 ± 0,44 10 (8,8 - 10,7)	0,912
	p2	0,056	0,050	
Fosfor (mg/dL)[t]	0. Ay	3,26 ± 0,59 3,3 (2 - 4,4)	3,70 ± 0,68 3,65 (2,4 - 5,2)	**0,011***
	6. Ay	3,68 ± 0,52 3,7 (2,7 - 4,6)	3,54 ± 0,44 3,5 (2,7 - 4,9)	0,267
	p2	**0,003****	0,202	
Magnezyum (mg/dL)[t]	0. Ay	2,07 ± 0,16 2,09 (1,74 - 2,32)	2,12 ± 0,16 2,12 (1,77 - 2,46)	0,331
	6. Ay	2,14 ± 0,15 2,17 (1,83 - 2,35)	2,17 ± 0,17 2,19 (1,86 - 2,56)	0,531
	p2	0,056	0,262	

**p<0,05, **p<0,01.*
p_1: Tedavi protokollerine göre her bir zamandaki ölçümlerin karşılaştırılması (t: IndependentSamples T Testi; z: Mann Whitney U Testi).
p_2: Her bir grubun 0. ay ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması (t: PairedSamples T Testi; z: Wilcoxon Testi).

Gruplar arası karşılaştırmalarda (p_1 değerleri) başlangıç (0. ay) ve takip (6. ay) dönemlerinde kemik spesifik ALP, 25-hidroksivitamin D, osteokalsin, kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır *($p_1>0,05$).* Ancak, 0. ayda fosfor düzeyleri Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur *($p_1<0,05$).* Her bir grubun kendi içinde 0. ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında (p_2 değerleri), hem metformin *($p_2<0,05$)* hem de metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda *($p_2<0,05$)* 25-hidroksivitamin D düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, kemik spesifik ALP, osteokalsin ve magnezyum düzeylerinde her iki grupta da anlamlı değişiklik izlenmemiştir *($p_2>0,05$).* Kalsiyum düzeyleri, her iki grupta da 6. ayda hafif artış eğilimi göstermiştir; bu artış istatistiksel olarak sınırda anlamlılık düzeyindedir (Metformin p_2=0,056; Metformin + SGLT-2 inhibitörü p_2=0,050). Öte yandan, fosfor düzeylerinde metformin grubunda anlamlı artış görülürken *($p_2<0,05$),* metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda değişim anlamlı değildir *($p_2>0,05$).* Genel olarak, 6 aylık tedavi süresince her iki tedavi grubunda da 25-hidroksivitamin D düzeylerinde belirgin iyileşme, fosfor düzeylerinde metformin grubuna özgü artış, ancak diğer kemik metabolizması parametrelerinde anlamlı değişim olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yeni tanı almış diabetes mellitus hastalarında farklı antidiyabetik tedavi protokollerinin 0. Ve 6. ay metabolik ve biyokimyasal parametre ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Metabolik ve Biyokimyasal Parametre Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Antropometrik değişkenler	*Ölçümler*	*Metformin (n:28)*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü (n:28)*	*p[1]*
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*	
HbA1c (%)[t]	0. Ay	6,91 ± 0,53 6,7 (6,5 - 8,8)	7,53 ± 0,95 7,35 (6,5 - 9,9)	**0,004****
	6. Ay	6,36 ± 0,66 6,35 (4,9 - 8,5)	6,6 ± 0,67 6,55 (5,6 - 7,9)	0,171
	p2	**0,000****	**0,000****	
Glukoz (mg/dL)[t]	0. Ay	139,74 ± 36,77 132 (85,5 - 250,1)	154,39 ± 57,06 143,35 (87,2 - 383,2)	0,259
	6. Ay	116,2 ± 23,74 109,95 (77 - 174,3)	126,13 ± 32,65 120 (89 - 228)	0,198
	p2	**0,003****	**0,020***	
Üre (mg/dL)[t]	0. Ay	31,21 ± 6,98 30 (18 - 45)	32,25 ± 8,36 31,5 (19 - 54)	0,617
	6. Ay	32,39 ± 6,24 32,5 (18 - 44)	33,82 ± 7,76 34 (18 - 48)	0,451
	p2	0,403	0,311	
Kreatinin (mg/dL)[t]	0. Ay	0,88 ± 0,13 0,84 (0,7 - 1,14)	0,87 ± 0,14 0,83 (0,62 - 1,13)	0,772
	6. Ay	0,89 ± 0,17 0,88 (0,61 - 1,27)	0,84 ± 0,15 0,8 (0,63 - 1,2)	0,185
	p2	0,567	0,139	
GFR[t]	0. Ay	88,29 ± 13,69 88,5 (62 - 115)	82,77 ± 20,57 82,5 (5,7 - 114)	0,321
	6. Ay	86,82 ± 14,85 86 (57 - 114)	90,02 ± 14,59 89 (62 - 115)	0,420
	p2	0,515	0,06	
Ürik asit (mg/dL)[t]	0. Ay	5,27 ± 1,33 4,95 (3,4 - 8,1)	8,27 ± 18,99 4,75 (1,7 - 105)	0,340
	6. Ay	5,94 ± 1,38 5,65 (3,3 - 8,5)	5,05 ± 1,05 4,95 (2,7 - 7,5)	**0,009****
	p2	**0,001****	0,623	
LDH (U/L)[t]	0. Ay	183,71 ± 22,99 185 (130 - 226)	188,75 ± 36,97 190 (127 - 265)	0,543
	6. Ay	182,96 ± 23,91 175,5 (153 - 239)	192,14 ± 34,92 185,5 (146 - 295)	0,256
	p2	0,849	0,638	
AST (U/L) [Z]	0. Ay	24,21 ± 20,26 18 (14 - 123)	21,46 ± 7,62 19 (12 - 41)	0,863
	6. Ay	23 ± 13,73 21 (12 - 87)	21,43 ± 5,69 20,5 (13 - 38)	0,863
	p2	0,777	0,427	
ALT (U/L)[Z]	0. Ay	29,11 ± 23,6 20,5 (12 - 112)	27 ± 12,09 25 (13 - 60)	0,371
	6. Ay	28,07 ± 18,3 23,5 (9 - 81)	27,25 ± 10,64 27 (11 - 54)	0,398
	p2	0,808	0,621	
ALP (U/L) [Z]	*0. Ay*	90,36 ± 48,56 79,5 (44 - 289)	79,25 ± 17,31 79 (49 - 124)	0,793
	6. Ay	87,04 ± 36,88 77,5 (47 - 187)	79,26 ± 17,28 78 (46 - 110)	0,987
	p2	0,518	0,461	
Amilaz (U/L) [Z]	*0. Ay*	69,36 ± 29,84 60,95 (35,5 - 137,9)	60,37 ± 19,15 62,3 (26,3 - 105,9)	0,540
	6. Ay	72,4 ± 26,26 62,4 (43,4 - 152,4)	68,67 ± 28,65 65,25 (30,4 - 178)	0,572
	p2	0,096	**0,007****	
Total bilirubin(mg/dL) [Z]	*0. Ay*	0,58 ± 0,29 0,52 (0,29 - 1,7)	0,51 ± 0,21 0,49 (0,2 - 1,03)	0,391
	6. Ay	0,64 ± 0,26 0,5 (0,3 - 1,31)	0,58 ± 0,26 0,5 (0,25 - 1,3)	0,269
	p2	0,187	**0,049***	
Albümin (g/L) [Z]	*0. Ay*	45,98 ± 2,6 45,85 (40 - 50,2)	46,3 ± 2,60 46,1 (41,4 – 52,6)	0,683
	6. Ay	46,60 ± 2,70 46,7 (39,0 – 51,4)	47,2 ± 2,80 46,9 (4,32 – 54,4)	0,822
	p2	0,286	0,064	
CRP [Z]	*0. Ay*	8,29 ± 13,8 3,7 (2 - 66,1)	7,11 ± 7,24 3,65 (2 - 31,7)	0,889
	6. Ay	6,32 ± 8,38 3,1 (2 - 37,6)	6,58 ± 8,04 4 (2 - 35)	0,470
	p2	0,733	0,943	

**p<0,05, **p<0,01.*

p_1: Tedavi protokollerine göre her bir zamandaki ölçümlerin karşılaştırılması (t: IndependentSamples T Testi; z: Mann Whitney U Testi).

p_2: Her bir grubun 0. ay ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması (t: PairedSamples T Testi; z: Wilcoxon Testi).

Gruplar arası karşılaştırmalarda (p_1 değerleri), başlangıçta HbA1c düzeyi beklendiği şekilde metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur *($p_1<0,05$),* ancak 6. ayda bu fark ortadan kalkmıştır *($p_1>0,05$)*. Ürik asit düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, gruplar arası fark 6. ayda anlamlı hale gelmiştir *($p_1<0,05$);* metformin grubunda 6. ay sonunda anlamlı artış gözlenirken *($p_2<0,05$),* metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı değişim olmamıştır *($p_2>0,05$).* Bunun dışındaki LDH, GGT, ALT, AST, ALP, CRP, Üre, kreatinin, GFR, amilaz ve lipaz düzeyleri her iki grupta benzer eğilim göstermiştir. Sonuç olarak 6 aylık takip süresi içinde yine her iki grupta HbA1c ve glukoz değerlerinde anlamlı düşüş izlenirken, ürik asit düzeyi 1. Grupta ve amilaz düzeyi 2.grupta istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Diğer biyokimyasal parametrelerde incelenmiş olup anlamlı bir fark bulunmadığından tabloda bu verilere yer verilmemiştir. Yeni tanı almış diabetes mellitus hastalarında hematolojik parametrelerin zaman içindeki değişimi ve tedavi grupları arasındaki farklılıklar Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Hematolojik Parametre Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Antropometrik değişkenler	*Ölçümler*	*Metformin (n:28)*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü (n:28)*	*p[1]*
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*	
WBC (10^3/Ul)[t]	0. Ay	7,74 ± 1,53 7,37 (5,66 - 11,1)	8,17 ± 1,53 8,07 (4,96 - 11)	0,298
	6. Ay	7,67 ± 1,56 7,23 (5,28 - 10,85)	7,75 ± 1,45 7,76 (4,88 - 10,16)	0,842
	p2	0,770	0,168	
NEU (10^3/Ul)[t]	0. Ay	4,46 ± 1,23 4,26 (2,75 - 7,35)	4,62 ± 1,01 4,46 (2 - 6,81)	0,600
	6. Ay	4,52 ± 1,28 4,28 (2,9 - 7,91)	4,36 ± 1,16 4,46 (2,28 - 6,64)	0,619
	p2	0,772	0,241	
HB (g/dL)[t]	0. Ay	13,6 ± 1,38 13,7 (11,2 - 16,4)	14,01 ± 1,66 13,95 (11 - 16,9)	0,328
	6. Ay	14,01 ± 1,47 13,65 (10,8 - 17,3)	14,72 ± 1,65 14,65 (11,6 - 17,7)	0,096
	p2	**0,007****	**0,000****	
HCT (%) [t]	0. Ay	41,34 ± 3,68 41,75 (35,7 - 50,1)	42,47 ± 4,27 42,85 (35,4 - 50,6)	0,294
	6. Ay	42,33 ± 3,85 42,3 (35,5 - 50,1)	44,28 ± 5,01 43,75 (36 - 53,5)	0,108
	p2	**0,038***	**0,000****	
PCT (%) [t]	0. Ay	0,27 ± 0,05 0,27 (0,17 - 0,42)	0,26 ± 0,06 0,25 (0,16 - 0,4)	0,451
	6. Ay	0,27 ± 0,05 0,27 (0,18 - 0,37)	0,27 ± 0,06 0,28 (0,17 - 0,4)	0,847
	p2	0,148	0,336	
PLT (10^3/Ul)[t]	0. Ay	274,68 ± 45,01 273,5 (178 - 395)	266,36 ± 68,49 264 (157 - 433)	0,593
	6. Ay	270,71 ± 54,42 258,5 (169 - 395)	273,54 ± 62,98 270,5 (167 - 433)	0,858
	p2	0,324	0,309	

**p<0,05, **p<0,01.*
p_1: Tedavi protokollerine göre her bir zamandaki ölçümlerin karşılaştırılması (t: IndependentSamples T Testi).
p_2: Her bir grubun 0. ay ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması (t: PairedSamples T Testi).

Grupların hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmezken, 6 aylık takipte hem hematokrit hemde hemoglobin düzeyi her iki grupta anlamlı olacak şekilde artmıştır.

Gruplarda elektrolit, mineral ve mikrobesin parametreleri farklı antidiyabetik tedavi protokolleri arasında zaman içindeki değişimi Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Elektrolit, Mineral ve Mikrobesin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Antropometrik değişkenler	*Ölçümler*	*Metformin (n:28)*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü(n:28)*	p^1
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*	
Sodyum (mmol/L)[t]	0. Ay	139,83 ± 2,5 139,45 (134,9 - 145)	140,15 ± 2,52 140,55 (135 - 146,1)	0,641
	6. Ay	140,41 ± 1,98 140,15 (137 - 144)	141,13 ± 2,79 141,4 (134,6 - 146,5)	0,272
	p2	0,270	**0,033***	
Potasyum (mmol/L)[t]	0. Ay	4,54 ± 0,31 4,55 (3,93 - 5,24)	4,51 ± 0,37 4,55 (3,72 - 5,18)	0,743
	6. Ay	4,56 ± 0,4 4,54 (3,98 - 5,59)	4,51 ± 0,45 4,47 (3,3 - 5,4)	0,632
	p2	0,723	0,975	
Demir (µg/dl)[z]	0. Ay	80,56 ± 32,82 76 (38 - 158)	78,45 ± 38,54 73,5 (34 - 207)	0,672
	6. Ay	83,42 ± 24,38 82,5 (38 - 139)	76,84 ± 31,67 79,3 (34 - 171)	0,287
	p2	0,938	0,559	
Demir bağlama kapasitesi (µg/dl)[z]	0. Ay	266,33 ± 60,88 267,5 (160 - 370)	282,55 ± 62,15 287 (115 - 400)	0,342
	6. Ay	257,93 ± 64,31 245 (172 - 414)	280,07 ± 69,51 276 (189 - 563)	0,121
	p2	0,887	0,523	
Ferritin (µg/L) [t]	0. Ay	67,77 ± 55,87 64,7 (5,1 - 240,5)	86,6 ± 78,31 68 (4,9 - 244,8)	0,361
	6. Ay	59,15 ± 47,1 43,2 (5,5 - 178,8)	63,47 ± 51,86 56,2 (6,7 - 215,1)	0,752
	p2	**0,012****	**0,016****	
Folat (µg/L) [t]	0. Ay	11,2 ± 3,93 11,4 (5,45 - 19,27)	10,99 ± 4,11 11,86 (4,1 - 18,14)	0,872
	6. Ay	9,26 ± 2,77 9,48 (4,01 - 14,38)	10,49 ± 4,6 9,88 (3,73 - 24)	0,261
	p2	**0,018****	0,746	

**p<0,05, **p<0,01.*
p_1: Tedavi protokollerine göre her bir zamandaki ölçümlerin karşılaştırılması (t: IndependentSamples T Testi; z: Mann Whitney U Testi).
p_2: Her bir grubun 0. ay ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması (t: PairedSamples T Testi; z: Wilcoxon Testi).

Gruplar arası karşılaştırmalarda (p_1 değerleri) 0. ve 6. ay ölçümlerinde sodyum, potasyum, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve folat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır *(p_1>0,05)*. Bu sonuç, her iki tedavi

grubunun elektrolit ve mikrobesin dengesi üzerinde benzer etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Her bir grubun kendi iç değişimleri (p_2 değerleri) incelendiğinde; sodyum düzeyi, metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda 6. ayda anlamlı olarak artmıştır *($p_2<0,05$),* ferritin düzeyleri hem metformin grubunda hem de metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı düzeyde azalmıştır *($p_2<0,05$)*. Folat düzeyi yalnızca metformin grubunda anlamlı azalma göstermiştir *($p_2<0,05$).*

Grupların tiroid fonksiyon testleri ve lipid profili üzerindeki etkileri 6 aylık izlem süreci Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Farklı Antidiyabetik Tedavi Protokollerinin 0. ve 6. Ay Hormon ve Lipid Profili Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Antropometrik değişkenler	*Ölçümler*	*Metformin (n:28)*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü(n:28)*	*p^1*
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*	
TSH[t]	0. Ay	2,13 ± 1,4 1,89 (0,02 - 6,17)	1,74 ± 0,85 1,68 (0,49 - 4)	0,249
	6. Ay	2 ± 1,36 1,7 (0,01 - 5,1)	1,64 ± 0,96 1,52 (0,2 - 4,85)	0,261
	p2	0,523	0,482	
T4 (ng/L)[z]	0. Ay	11,87 ± 2,95 11,85 (1,11 - 17,9)	11,91 ± 1,61 11,9 (9,5 - 17,4)	0,551
	6. Ay	11,92 ± 1,82 12 (8,7 - 18,5)	11,56 ± 1,61 11,7 (8,9 - 16,3)	0,431
	p2	0,353	0,670	
T3 (ng/L)[t]	0. Ay	3,26 ± 0,26 3,2 (2,9 - 3,78)	2,97 ± 0,35 3 (2,4 - 3,4)	0,056
	6. Ay	3,33 ± 0,33 3,3 (2,5 - 4,1)	3,19 ± 0,3 3,1 (2,8 - 4)	0,188
	p2	0,320	0,165	
Kolesterol (mg/dL) [z]	0. Ay	222,29 ± 41,52 211 (159 - 360)	198,35 ± 37,8 203 (123 - 254)	0,101
	6. Ay	217,19 ± 44,17 208,5 (137 - 359)	214,96 ± 54,42 200 (121 - 396)	0,563
	p2	0,147	0,910	
Trigliserid (mg/dL) [z]	0. Ay	192,29 ± 124,4 179 (46 - 611)	175 ± 102,24 151 (45 - 477)	0,646
	6. Ay	167,23 ± 76,28 148 (59 - 349)	164,21 ± 68,4 141,5 (84 - 308)	0,954
	p2	**0,049***	0,091	
LDL (mg/dL)[t]	0. Ay	131,5 ± 27,77 124,65 (87 - 184)	121,91 ± 33,41 125,8 (44,1 - 188)	0,274
	6. Ay	131,68 ± 35,49 127,2 (70,8 - 240,7)	122,92 ± 36,03 126,9 (54 - 181,9)	0,382
	p2	0,883	0,819	
HDL (mg/dL)[t]	0. Ay	50,77 ± 12,81 51,55 (33,8 - 89,9)	50,98 ± 12,87 48,95 (36,4 - 82,5)	0,953
	6. Ay	51,43 ± 11,48 49,8 (33,5 - 83,4)	50,08 ± 12,12 48,7 (31,6 - 78,5)	0,672
	p2	0,618	0,234	

**p<0,05, **p<0,01.*

p_1: Tedavi protokollerine göre her bir zamandaki ölçümlerin karşılaştırılması (t: IndependentSamples T Testi; z: Mann Whitney U Testi).

p_2: Her bir grubun 0. ay ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması (t: PairedSamples T Testi; z: Wilcoxon Testi).

Gruplar arası karşılaştırmalarda ($p_ı$ değerleri) 0. ve 6. ay ölçümlerinde TSH, T4, T3, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm $p_ı>0,05$).6 aylık takip süresinde her 2 grupta sadece trigliserit düzeyinde düşüşü olmakla birlikte bu değişim sadece metformin tedavisi alan grupta anlamlı idi.

SGLT-2 türlerine göre Dapagliflozin ve Empagliflozin kullanan grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo 28'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 28. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus Hastalarında SGLT-2 Türlerine Göre Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		*Dapagliflozin (n:11)*		*Empagliflozin (n:17)*		*p*
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	
Cinsiyet	Kadın	10	90,9	8	47,1	**0,041***
	Erkek	1	9,1	9	52,9	
Yaş	<50 yaş	3	27,3	8	47,1	0,515
	≥50 yaş	8	72,7	9	52,9	
Beslenme durumu	İyi	11	100,0	17	100,0	-
	Kötü	0	0,0	0	0,0	
Sigara kullanımı	Yok	10	90,9	13	76,5	0,644
	Var	1	9,1	4	23,5	
Menepoz***	Yok	2	20,0	1	12,5	1,000
	Var	8	80,0	7	87,5	
HT	Yok	6	54,5	12	70,6	0,644
	Var	5	45,5	5	29,4	
BMI	Normal	4	36,4	5	29,4	0,889
	Hafif kilolu	4	36,4	6	35,3	
	Obez	3	27,3	6	35,3	
HbA1c değişimi	%0,5'ten daha az azalma	4	36,4	4	23,5	0,688
	%0,5 – %1 arası azalma	4	36,4	6	35,3	
	%1 ve üzeri azalma	3	27,3	7	41,2	
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)		*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*		*p*
Yaş[t]		51,36 ± 7,89 51 (36 - 62)		51,76 ± 10,37 50 (39 - 77)		0,914

**p<0,05, **p<0,01, ***Sadece kadın hasta sayısına göre değerlendirilmiştir.*
χ2: Ki-kare testi (Kategorik veriler), t: IndependentSample Testi.

Farklı SGLT-2 inhibitörleri açısından karşılaştırıldığında, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmıştır *(p<0,05)*. Dapagliflozin grubundaki hastaların %90,9'unun kadın olduğu, buna karşılık empagliflozin grubunda bu oranın %47,1 olduğu görülmüştür. Bunun dışında yaş, sigara kullanımı, menapoz durumu, HbA1c değişimi ve komorbiditeler açısından gruplar arasında fark izlenmedi.

Yeni tanı almış diabetes mellitus hastalarında, SGLT-2 türlerine göre 0. ve 6. ay ölçüm sonuçları Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında SGLT-2 Türlerine Göre 0. ve 6. Ay Çeşitli Parametre Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	*Ölçümler*	*Dapagliflozin(n:11)*	*Empagliflozin(n:17)*	p^1
		Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	*Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)*	
Kalsiyum[t]	0. Ay	9,5 ± 0,23 9,6 (9,1 - 9,8)	9,86 ± 0,59 9,9 (8,9 - 11)	0,068
	6. Ay	9,76 ± 0,48 9,9 (8,8 - 10,6)	10,07 ± 0,38 10,1 (9,2 - 10,7)	0,066
	p2	0,135	0,196	
Fosfor[t]	0. Ay	3,74 ± 0,51 3,8 (2,91 - 4,8)	3,68 ± 0,78 3,6 (2,4 - 5,2)	0,838
	6. Ay	3,53 ± 0,56 3,5 (2,8 - 4,9)	3,54 ± 0,36 3,6 (2,7 - 4)	0,97
	p2	0,387	0,376	
Magnezyum[t]	0. Ay	2,15 ± 0,14 2,14 (1,94 - 2,45)	2,1 ± 0,18 2,1 (1,77 - 2,46)	0,409
	6. Ay	2,17 ± 0,17 2,21 (1,91 - 2,44)	2,16 ± 0,18 2,16 (1,86 - 2,56)	0,113
	p2	0,594	0,333	
Kemik spesifik ALP (U/L)[t]	0. Ay	194,66 ± 152,56 138,53 (98,08 - 597,64)	132,99 ± 35,11 132,96 (62,48 - 203,99)	0,118
	6. Ay	176,3 ± 136,64 109,48 (87,66 - 497,12)	139,15 ± 39,67 149,12 (20,79 - 187,93)	0,297
	p2	0,209	0,493	
GFR[t]	0. Ay	84 ± 13,77 82 (63 - 114)	84,63 ± 16,85 85 (50,7 - 111)	0,918
	6. Ay	92,5 ± 11,46 89 (74 - 115)	88,41 ± 16,44 89 (62 - 113)	0,479
	p2	**0,032***	0,381	
Ürik asit (mg/dL)[t]	0. Ay	4,9 ± 0,64 4,8 (4,1 - 5,8)	4,89 ± 2,02 4,6 (1,7 - 10,5)	0,985
	6. Ay	5,06 ± 1,1 5,2 (3,1 - 6,8)	5,04 ± 1,05 4,9 (2,7 - 7,5)	0,959
	p2	0,726	0,733	
25(OH)D[t]	0. Ay	8,36 ± 4,07 6,4 (4,2 - 17)	9,98 ± 7,43 7,8 (4,3 - 35,5)	0,516
	6. Ay	25,99 ± 12,4 29,2 (6,9 - 48,5)	16,26 ± 10,14 15,7 (4,2 - 39,7)	**0,032***
	p2	**0,001****	**0,005****	
Osteokalsin[z]	0. Ay	25,71 ± 21,74 17,64 (13,64 - 89,26)	17,89 ± 5,33 18,2 (3,37 - 25,72)	0,164
	6. Ay	26,3 ± 22,76 17,33 (13,24 - 91,57)	18,17 ± 5,64 17,47 (3,45 - 28,52)	0,167
	p2	0,667	0,829	
HbA1c(%)[t]	0. Ay	7,17 ± 0,67 6,9 (6,5 - 8,4)	7,76 ± 1,05 7,6 (6,5 - 9,9)	0,113
	6. Ay	6,39 ± 0,54 6,3 (5,6 - 7,4)	6,74 ± 0,72 6,7 (5,6 - 7,9)	0,181
	p2	**0,000****	**0,000****	
HB[t]	0. Ay	13,75 ± 1,14 13,5 (11,9 - 15,6)	14,17 ± 1,95 14,3 (11 - 16,9)	0,528
	6. Ay	14,3 ± 1,03 14,3 (13,1 - 16,7)	14,99 ± 1,93 14,9 (11,6 - 17,7)	0,289
	p2	**0,024***	**0,002****	
Albümin[z]	0. Ay	45,54 ± 2,44 45,3 (42,7 - 49)	46,89 ± 2,6 46,2 (41,4 - 52,6)	0,213
	6. Ay	46,2 ± 2,4 46,2 (43,2 - 51)	47,72 ± 2,85 47,8 (44,2 - 54,4)	0,186
	p2	0,476	0,066	

**p<0,05, **p<0,01.*

p_1: Tedavi protokollerine göre her bir zamandaki ölçümlerin karşılaştırılması (t: IndependentSamples T Testi; z: Mann Whitney U Testi).

p_2: Her bir grubun 0. ay ve 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması (t: PairedSamples T Testi; z: Wilcoxon Testi).

Her iki grupta da kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası benzer seyir göstermiştir *($p_2>0,05$).* Dapagliflozin grubunda kalsiyum düzeyinde hafif bir artış eğilimi (9,5'ten 9,76 mg/dL'ye) olmasına rağmen fark anlamlı değildir *($p_2>0,05$).* Aynı şekilde fosfor ve magnezyum değerlerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Kemik spesifik alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde dapagliflozin grubunda başlangıca göre azalma eğilimi gözlenmiş (194,7'den 176,3 U/L'ye), fakat bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır *($p_2>0,05$).* Benzer şekilde empagliflozin grubunda da anlamlı bir fark saptanmamıştır *($p_2>0,05$).*Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) açısından değerlendirildiğinde, dapagliflozin grubunda 0. ay ortalaması 84 mL/dk iken, 6. ayda bu değer anlamlı şekilde artarak 92,5 mL/dk'ya yükselmiştir *($p_2<0,05$).*Empagliflozin grubunda ise GFR'de benzer bir artış gözlense de anlamlı bulunmamıştır *($p_2>0,05$).*Ürik asit düzeyleri her iki ilaç grubunda 6. ayda hafif artış göstermiş, ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir *($p_1>0,05$).*25-hidroksivitamin D düzeyleri, her iki grupta da tedavi sonrasında anlamlı şekilde artmıştır. Dapagliflozin grubunda 0. ay ortalaması 8,36 ng/mL iken 6. ayda 25,99 ng/mL'ye yükselmiş *($p_2<0,05$),* empagliflozin grubunda ise 9,98'den 16,26 ng/mL'ye artmıştır *($p_2<0,05$).* Ayrıca 6. ayda iki grup arasında da anlamlı fark bulunmuştur *($p_1<0,05$).* Bu sonuç, özellikle dapagliflozin kullanımının serum 25-hidroksivitamin D düzeyinde daha belirgin bir artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Osteokalsin düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası fark gözlenmemiştir *($p_2>0,05$).* HbA1c düzeylerinde her iki grupta da anlamlı düşüş saptanmıştır *($p_2<0,05$).* Dapagliflozin grubunda ortalama HbA1c %7,17'den %6,39'a; empagliflozin grubunda ise %7,76'dan %6,74'e düşmüştür. Bu sonuçlar, her iki SGLT-2 inhibitörünün de glisemik kontrolü anlamlı biçimde iyileştirdiğini göstermektedir. Hemoglobin (Hb) düzeyleri hem dapagliflozin hem de empagliflozin grubunda 6. ayda anlamlı artış göstermiştir *($p_2<0,05$)*. Albümin düzeyleri her iki grupta hafif artış göstermiş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır *($p_2>0,05$).*

Tablo 30'da yeni tanı almış diabetes mellitus hastaları arasında metformin + SGLT-2 inhibitörü tedavi protokolünü kullanan bireylerin 6. ay – 0. ay değişim skorları ile biyokimyasal, hematolojik ve metabolik parametreler arasındaki ilişkiler

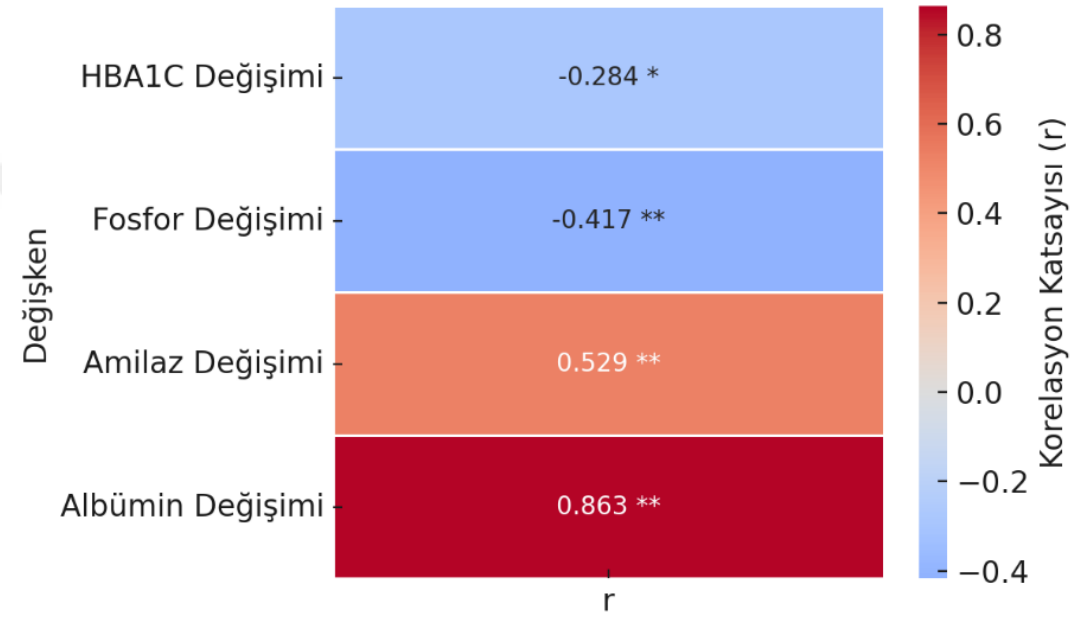
incelenmiştir. Korelasyon analizinde sadece albumin ve amilaz düzeylerinde anlamlı pozitif korelasyon izlenirken, HbA1c ve fosfor düzeylerinde negatif ve anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 30. Yeni Tanı Almış Diabetes Mellitus (DM) Hastalarında Metformin + SGLT-2 İnhibitörü Grubunda Olan Bireylerde Değişim Skorlarının Korelasyon Analizi

Değişken	*Katsayı*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda olma*	*Değişken*	*Katsayı*	*Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda olma*
Boy (cm) Değişimi	r	-0,135	Total Bilirubin (mg/dL) Değişimi	r	0,020
	p	0,325		p	0,905
Kilo (kg) Değişimi	r	-0,099	Direkt Bilirubin (mg/dL) Değişimi	r	0,100
	p	0,470		p	0,539
Beden Kitle İndeksi (kg/m²) Değişimi	r	-0,078	Kreatin Kinaz (U/L) Değişimi	r	0,131
	p	0,569		p	0,475
Kemik Spesifik ALP (U/L) Değişimi	r	-0,022	Albümin (g/L) Değişimi	r	**,863****
	p	0,872		p	**0,000**
25(OH)D (µg/L) Değişimi	r	-0,072	CRP (mg/L) Değişimi	r	0,047
	p	0,599		p	0,733
Osteokalsin (ng/mL) Değişimi	r	0,094	Hemoglobin (g/dL) Değişimi	r	0,159
	P	0,491		p	0,241
Kalsiyum (mg/dL) Değişimi	R	0,020	Hematokrit (%) Değişimi	r	0,162
	P	0,884		p	0,232
Fosfor (mg/dL) Değişimi	R	**-,417****	Plateletcrit (PCT, %) Değişimi	r	0,220
	P	**0,001**		p	0,104
Magnezyum (mg/dL) Değişimi	R	0,007	Sodyum (mmol/L) Değişimi	r	0,095
	P	0,961		p	0,486
HbA1c	R	**-,284***	Potasyum (mmol/L) Değişimi	r	0,003
	P	**0,034**		p	0,981
Glukoz (mg/dL) Değişimi	R	-0,006	Demir (µg/dL) Değişimi	r	0,056
	P	0,968		p	0,742
Üre (mg/dL) Değişimi	R	0,023	Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dL) Değişimi	r	0,102
	P	0,865		p	0,549
Kreatinin (mg/dL) Değişimi	R	-0,182	Ferritin (µg/L) Değişimi	r	-0,020
	P	0,178		p	0,902
Ürik Asit (mg/dL) Değişimi	R	-0,191	Folat (µg/L) Değişimi	r	0,239
	P	0,158		p	0,149
LDH (U/L) Değişimi	R	0,100	TSH (mIU/L) Değişimi	r	-0,044
	P	0,466		p	0,760
AST (U/L) Değişimi	R	0,117	Serbest T4 (ng/L) Değişimi	r	0,026
	P	0,392		p	0,923
ALT (U/L) Değişimi	R	0,053	Kolesterol (mg/dL) Değişimi	r	0,074
	P	0,697		p	0,614
GGT (U/L) Değişimi	R	-0,002	Trigliserid (mg/dL) Değişimi	r	0,126
	P	0,987		p	0,398
ALP (IU/L) Değişimi	R	0,134	LDL (mg/dL) Değişimi	r	-0,033
	P	0,329		p	0,829
Amilaz (U/L) Değişimi	R	**,529****	HDL (mg/dL) Değişimi	r	-0,163
	P	**0,002**		p	0,252
Lipaz (U/L) Değişimi	R	0,089			
	P	0,639			

**p<0,05; **p<0,01. Metformin grubu 0, Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubu 1 olarak kodlanmıştır.*

Tedavi grubu ile HbA1c değişimi arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır *(r=-0,284; p<0,05)*. Bu bulgu, metformin + SGLT-2 inhibitörü kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda, yalnızca metformin kullananlara kıyasla HbA1c düzeylerinde daha fazla azalma meydana geldiğini göstermektedir. Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı korelasyon gösteren değişkenlerin (HbA1c, Fosfor, Amilaz ve Albümin değişimleri) tedavi grubu ile ilişkisini gösteren korelasyon matrisi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı korelasyon gösteren değişkenlerin (HbA1c, Fosfor, Amilaz ve Albümin değişimleri) tedavi grubu ile ilişkisini gösteren korelasyon matrisi.

Korelasyon katsayıları yıldızlarla gösterilmiştir (*p<0,05; **p<0,01). Pozitif ilişkiler kırmızı, negatif ilişkiler mavi tonlarla ifade edilmiştir.

Metformin + SGLT-2 inhibitörü grubu ile HbA1c, fosfor, amilaz ve albümin değişim skorları arasındaki ilişkileri ortaya koyan korelasyon analizine dayanarak, bu tedavi grubunun söz konusu değişim skorları üzerindeki etkisi Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Metformin + SGLT-2 İnhibitörü Grubunun HbA1c, Fosfor, Amilaz ve Albümin Değişim Skorları Üzerindeki Etkisine İlişkin Yol Analizi Sonuçları

Değişken (Bağımlı)	*Bağımsız Değişken*	*Estimate*	*S.E.*	*β*	*p*	*R²*
Amilaz (U/L) Değişimi	Metformin+SGLT-2 grubunda olma	9,813	2,987	0,506	**0,001****	0,256
Fosfor (mg/dL) Değişimi	Metformin+SGLT-2 grubunda olma	-0,590	0,180	-0,405	**0,001****	0,164
Albümin (g/L) Değişimi	Metformin+SGLT-2 grubunda olma	41,047	1,187	0,981	**0,000****	0,962
HbA1c (%) Değişimi	Metformin+SGLT-2 grubunda olma	-0,368	0,173	-0,276	**0,030***	0,076

**p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.*
Modelde bağımsız değişken olarak tedavi grubu (0=Metformin, 1=Metformin+SGLT-2 inhibitörü) alınmıştır. R² değerleri, her bir modelin açıklayıcılık düzeyini göstermektedir.

Yol analizi sonuçlarına göre, amilaz (U/L) değişiminde pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuş olup *(β=0,506; p<0,05),* bu durum SGLT-2 inhibitörü tedavisinin amilaz düzeylerinde artış eğilimi yarattığını göstermektedir. Fosfor (mg/dL) değişiminde ise negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır (β=-0,405; *p<0,05*), bu da tedavi grubunda fosfor düzeylerinde azalma eğilimini düşündürmektedir. Ayrıca, albümin (g/L) değişimiyle tedavi grubu arasında oldukça güçlü ve anlamlı bir pozitif ilişki gözlenmiştir *(β=0,981; p<0,05).*

Kemik metabolizmasıyla ilişkili biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin birbiriyle olan ilişkileri Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. Kemik Metabolizmasıyla İlişkili Biyokimyasal Parametrelerdeki Değişimlerin Birbiriyle Olan İlişkileri

Değişken	*Katsayı*	Kemik Spesifik ALP (U/L) Değişimi	25(OH)D (µg/L) Değişimi	Osteokalsin (ng/mL) Değişimi	Kalsiyum (mg/dL) Değişimi	Fosfor (mg/dL) Değişimi	Magnezyum (mg/dL) Değişimi
Kemik Spesifik ALP	r	1	-0,044	**,404****	-0,03	0,146	-0,22
(U/L) Değişimi	p		0,745	**0,002**	0,824	0,284	0,104
25(OH)D(µg/L)	r	-0,044	1	-0,15	-0,019	**,296***	-0,123
Değişimi	p	0,745		0,27	0,892	**0,027**	0,367
Osteokalsin (ng/mL)	r	**,404****	-0,15	1	-0,032	-0,079	-0,158
Değişimi	p	**0,002**	0,27		0,814	0,561	0,244
Kalsiyum (mg/dL)	r	-0,03	-0,019	-0,032	1	0,163	0,117
Değişimi	p	0,824	0,892	0,814		0,23	0,389
Fosfor (mg/dL)	r	0,146	**,296***	-0,079	0,163	1	0,195
Değişimi	p	0,284	**0,027**	0,561	0,23		0,151
Magnezyum (mg/dL)	r	-0,22	-0,123	-0,158	0,117	0,195	1
Değişimi	p	0,104	0,367	0,244	0,389	0,151	
Glukoz (mg/dL)	r	-0,086	**-,263***	-0,09	0,034	-0,173	0,027
Değişimi	p	0,526	**0,05**	0,51	0,804	0,203	0,841
Üre (mg/dL)	r	0,074	0,066	-0,251	0,131	**,269***	-0,108
Değişimi	p	0,586	0,631	0,062	0,336	**0,045**	0,43
Kreatinin (mg/dL)	r	0,024	-0,046	**-,264***	0,047	0,042	0,147
Değişimi	p	0,861	0,739	**0,05**	0,734	0,759	0,279
Ürik Asit (mg/dL)	r	0,185	0,25	-0,018	0,13	0,222	-0,049
Değişimi	p	0,171	0,064	0,894	0,339	0,1	0,72
ALP (IU/L)	r	-0,071	-0,037	0,05	**,305***	0,028	-0,215
Değişimi	p	0,608	0,787	0,718	**0,023**	0,839	0,116
Amilaz (U/L)	r	-0,17	-0,041	0,062	0,243	-0,24	0,179
Değişimi	p	0,354	0,823	0,738	0,181	0,185	0,328
Lipaz (U/L)	r	-0,179	0,04	-0,055	0,139	-0,102	0,307
Değişimi	p	0,343	0,832	0,773	0,464	0,591	0,099
Total Bilirubin	r	-0,027	0,087	0,037	-0,224	-0,071	0,043
(mg/dL) Değişimi	p	0,87	0,594	0,82	0,165	0,662	0,79
Albümin (g/L)	r	0,008	-0,024	0,077	0,098	-0,278	0,089
Değişimi	p	0,956	0,869	0,604	0,509	0,056	0,547
Hemoglobin (g/dL)	r	0,155	-0,216	0,087	**,303***	-0,024	0,249
Değişimi	p	0,253	0,11	0,526	**0,023**	0,86	0,065
Sodyum (mmol/L)	r	-0,052	0,064	**-,300***	0,218	0,186	0,205
Değişimi	p	0,704	0,637	**0,025**	0,106	0,17	0,129
TSH (mIU/L)	r	0,051	-0,137	0,023	0,192	0,223	0,251
Değişimi	p	0,723	0,342	0,872	0,182	0,12	0,078
Serbest T4 (ng/L)	r	0,354	0,262	-0,237	**,544***	0,031	-0,14
Değişimi	p	0,163	0,31	0,359	**0,024**	0,905	0,591
Kolesterol (mg/dL)	r	0,215	-0,054	0,071	**,349***	-0,1	-0,178
Değişimi	p	0,138	0,711	0,627	**0,014**	0,493	0,221
Trigliserid (mg/dL)	r	0,102	-0,01	0,089	0,246	-0,063	-0,19
Değişimi	p	0,493	0,949	0,553	0,096	0,674	0,202
HbA1c	r	-0,003	0,177	0,005	0,09	0,187	0,017
	p	0,982	0,193	0,971	0,508	0,168	0,899

**p<0,05, **p<0,01.*

Kemik metabolizmasıyla ilişkili biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin birbiriyle olan ilişkileri Pearson korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, kemik spesifik ALP değişimi ile osteokalsin değişimi arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,404$; $p<0,05$). Bu, kemik yapım sürecinin paralel ilerlediğini gösterir; yani osteoblast aktivitesi arttıkça her iki belirteç de artma eğilimindedir. Bu sonuç, her iki parametrenin de kemik yapımının biyokimyasal göstergeleri olarak tutarlı çalıştığını doğrular. Ayrıca, 25-hidroksivitamin D değişimi ile fosfor değişimi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur *($r=0,296$; $p<0,05$).* D vitamini bağırsaklardan hem kalsiyum hem fosfor emilimini artırır. Bu korelasyon, D vitamininin fosfor metabolizması üzerindeki klasik etkisini destekler. Buna karşın, glukoz değişimi ile 25-hidroksivitamin D değişimi arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir *($r=-0,263$; $p<0,05$).* Bu, glisemik kontrol bozukluğu olan bireylerde D vitamini artışının sınırlı kaldığını veya D vitamini yetersizliğinin glukoz regülasyonunu olumsuz etkileyebileceğini düşündürür. Ayrıca, üre değişimi ile fosfor değişimi arasında *($r=0,269$; $p<0,05$)* ve kreatinin değişimi ile osteokalsin değişimi arasında *($r=-0,264$; $p<0,05$)* anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Son olarak, total ALP değişimi ile kalsiyum değişimi *($r=0,305$; $p<0,05$)* ve hemoglobin değişimi ile kalsiyum değişimi *($r=0,303$; $p<0,05$)* arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM), küresel ölçekte giderek artan prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Mortalite ve morbidite oranlarındaki artışın temelinde, hastalığın neden olduğu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar yer almaktadır. Son yıllarda, diyabetin klasik komplikasyonlarının yanı sıra iskelet sistemi üzerindeki etkileri de dikkat çekmeye başlamış, hem Tip 1 hem de Tip 2 Diabetes Mellitus kemik döngüsü, kemik mineral yoğunluğu ve kök hücre farklılaşması üzerinde değişikliklere yol açarak kemik gücünü ve bütünlüğünü etkileyebildiği gösterilmiştir[138]. Osteoporoz, kemik kütlesi azalmasına bağlı mikroyapısal bozulma sonucu kemiklerin kırılganlığının artması ve kırık riskinin yükselmesiyle karakterize, ileri yaşlarda sakatlık ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan kronik bir iskelet hastalığıdır.Yaşam süresinin uzamasıyla birlikte osteoporoz da diyabet gibi önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir[139].

Gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGEs) birikimi, düşük kemik döngüsüne bağlı mineral faz değişiklikleri ve kemikteki vasküler kanalların mineralize doku tarafından tıkanması gibi mikroyapısal bozulmalar, Tip 1 diabetes mellitusta kemik kırılganlığının artmasına, femur boynunda belirgin kırık riski ve hafif düzeyde azalmış kemik mineral yoğunluğu ile sonuçlanan patofizyolojik sürece katkıda bulunmaktadır[140]. T2DM ise gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGEs) kemik matrisi üzerindeki olumsuz etkileri, bozulmuş mikromimari yapı, glukoz metabolizmasındaki değişiklikler, obezite, sarkopeni, komorbiditeler, düşme riskindeki artış ve bazı antidiyabetik ilaçların etkileri birlikte değerlendirildiğinde, özellikle kalça bölgesinde artan kırık riskinin çok faktörlü bir patogenezle ilişkili olduğu düşünülmektedir[141].

Yapılan pek çok çalışmada osteoporozda kemik metabolizmasını etkileyen başlıca faktörlerin yaş, cinsiyet, menopozal durum, sigara kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi ve eşlik eden komorbiditeler olduğu bildirilmektedir (Kim, Cho&Lim, 2021)[113]. Benzer şekilde, Al-Mashhadi ve ark. (2020) da yaş ve menopoz durumunun kemik döngüsü belirteçleri üzerinde belirgin etkiler oluşturduğunu, ancak gruplar arası demografik fark bulunmadığında ilaç tedavisinin etkilerinin daha güvenilir şekilde değerlendirilebileceğini bildirmiştir [142].Çalışmamızda bu değişkenlerin her iki grupta

benzer dağılmış olması, gözlenen bulguların tedaviye özgü etkilerle açıklanabileceğini desteklemektedir.

Compston (2018) tarafından da vurgulandığı üzere, Tip 2 diabetes mellitusta obeziteyle ilişkili artmış kemik mineral yoğunluğu her zaman kırık riskine karşı koruyucu değildir[141]. Bununla birlikte, obezite ve Tip 2 diabetes mellitus gibi sistemik metabolik bozukluklar, kemik homeostazında olumsuz değişiklikleri hızlandırarak kemik döngüsünü bozabilir ve osteoporozun erken başlangıcına katkıda bulunabilir (Martiniakova ve ark., 2024)[143]. Çalışmamızda beden kitle indeksi dağılımının her iki grupta da benzer olup çoğunlukla hafif kilolu bireylerden oluşması, obezitenin olası karıştırıcı etkisini en aza indirerek ilaç tedavilerinin kemik metabolizması üzerindeki özgül etkilerinin daha doğru biçimde değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır.

Literatürde, SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının genellikle hafif düzeyde kilo kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ve bu durum, ilacın glukozüriye bağlı enerji kaybı ve yağ dokusu miktarında azalmayla açıklanmaktadır (Wannerve ark, 2018)[144]. Bazı araştırmalarda, kilo kaybının mekanik yükü azaltarak kemik kırığı riskini artırabileceği öne sürülse de Kohan ve arkadaşlarının (2014)[145] yaptığı bir çalışmada katılımcıların büyük kısmının hafif veya normal kilolu olması bu etkinin klinik yansımasını sınırlayabildiğini göstermektedir. Ayrıca, normal kilolu bireylerde osteoporoz riskinin en düşük düzeyde olduğu, bu nedenle SGLT-2 inhibitörlerinin fazla kilolu hastalarda vücut ağırlığını fizyolojik sınırlara çekerek kemik sağlığı üzerinde dolaylı koruyucu bir etki gösterebileceği bildirilmiştir (Napoli ve ark, 2017)[146]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, her iki tedavi grubunda da altı aylık süreçte vücut ağırlığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p_2<0.05$). Bununla birlikte, SGLT-2 inhibitörü eklenen grupta kilo kaybı eğilimi daha belirgin olmasına rağmen, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular hem metformin hem de SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrolle birlikte vücut ağırlığında iyileşme sağlayabileceğini, ancak bu etkinin kısa süreli gözlemlerde benzer düzeyde seyrettiğini göstermektedir.

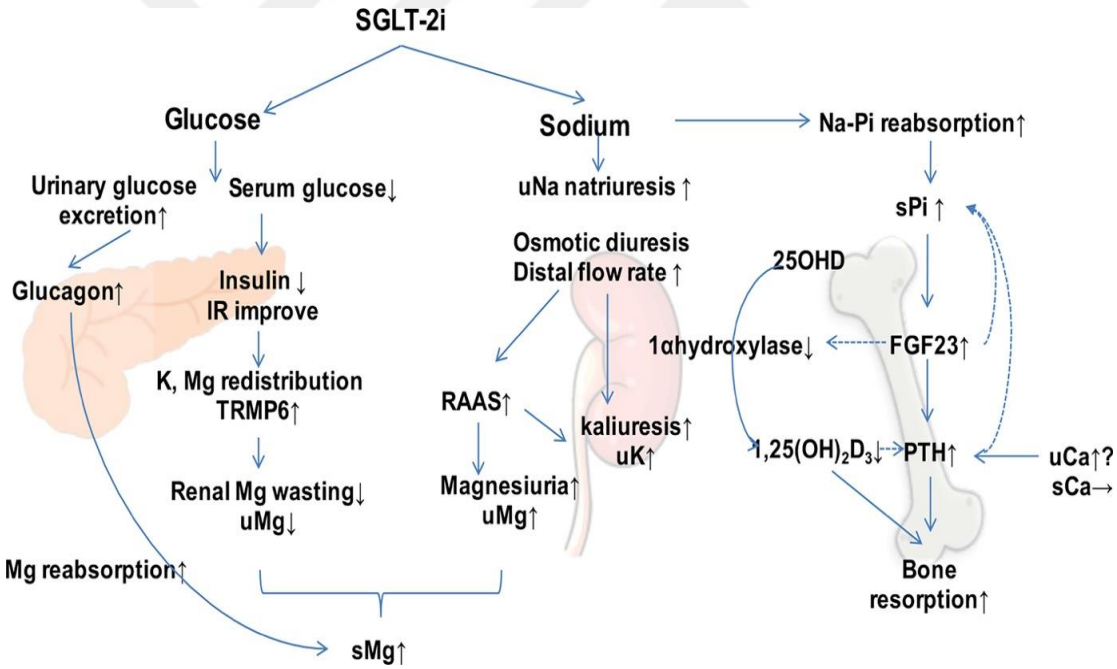
Pek çok çalışmada T-skoru ile osteoporoz arasındaki ilişki açıkça ortaya konmuş olup, uzun yıllardır T-skoru osteoporoz tanısında temel belirleyici parametre olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, uluslararası osteoporoz tanı ve izlem

kılavuzlarında da standart bir yöntem olarak yer almaktadır. Van Hulten ve ark. (2024) tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında, femur boynu kemik mineral yoğunluğu (BMD) T-skorunun hem Tip 2 diabetes mellituslu hem de diyabeti olmayan bireylerde kırık riskiyle anlamlı biçimde ilişkili olduğu, ancak aynı T-skoru ve yaş düzeylerinde kırık riskinin her iki grupta benzer seyrettiği bildirilmiştir[147]. Çalışmamızda L1–L4 T-skoruna göre yapılan sınıflamada ve BMD açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Katılımcıların kemik yoğunluğu düzeylerinin benzer dağılmış olması, ilaç tedavilerinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin daha nesnel ve güvenilir biçimde değerlendirilebilmesine olanak sağlamıştır.

Literatürde, metformin tedavisi ile vitamin B_{12} eksikliği arasındaki ilişki iyi bilinmekle birlikte, vitamin D düzeyleri üzerindeki etkisinin nötr olduğu gösterilmiştir. (Kos ve ark. 2012)[148]. Yine bu çalışmada, metformin tedavisi gören tip 2 diyabetli hastalarda vitamin D eksikliğinin klinik bir sorun oluşturmadığı ve metforminin D vitamini replasmanına yanıtı olumsuz etkilemediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, Out ve ark (2018)[149] tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada 16 aylık metformin tedavisinin serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda metformin grup içi 25-hidroksivitamin D düzeylerinin anlamlı artmış olduğu görüldü. Bu bulgu, literatürde metforminin vitamin D metabolizması üzerindeki etkisinin genellikle nötr olduğu yönündeki verilerle kısmen farklılık göstermektedir. Elde edilen artışın, metformin tedavisiyle sağlanan glisemik kontrolün iyileşmesi, kilo kaybı eğilimi ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi dolaylı faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, metforminin vitamin D düzeyleri üzerindeki etkisinin doğrudan farmakolojik bir mekanizmadan ziyade, metabolik iyileşme ve insülin duyarlılığındaki artışa bağlı olarak dolaylı biçimde ortaya çıktığı düşünülmekte, metformin tedavisi ile iyi glisemik kontrol sağlanan olgularda vitamin D düzeylerinde artış gözlenebilmektedir.

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübüler düzeyde glukoz ve sodyumla birlikte fosfatın da yeniden emilimini artırarak serum fosfor düzeylerinde hafif bir artışa yol açabilir. Artan fosfat, fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ve parathormon (PTH) salınımını uyarır; bu geri bildirim mekanizması sonucunda aktif form olan 1,25

dihidroksivitamin D [1,25(OH)$_2$D] düzeylerinde azalma görülebilmektedir (Dong et al., 2022) [150]. Ancak bu etki genellikle kısa süreli olup, total 25-hidroksivitamin D düzeylerinde kalıcı bir düşüş oluşturmaz. Çalışmamızda, metformin + SGLT-2 inhibitörü tedavisi uygulanan hastalarda da 6. ay sonunda serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinde anlamlı artış saptanmış, ancak bu artış metformin monoterapisi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin literatürde bildirilen olası biyokimyasal etkilerine rağmen, kısa dönemli izlemde vitamin D homeostazını olumsuz etkilemediğini ve hatta glisemik kontrolün iyileşmesine paralel olarak 25-hidroksivitamin D düzeyinde olumlu değişimlere eşlik edebileceğini düşündürmektedir.Dolayısıyla SGLT-2 inhibitörleri, fosfat–FGF-23–PTH ekseninde geçici değişiklikler yaratsa da klinik düzeyde D vitamini yetersizliğini artırmamış ve metformin tedavisine eklenmesi vitamin D metabolizmasını olumsuz yönde etkilememiştir.



Şekil 3. Sodyum glukoz ko-taşıyıcı 2 inhibitörlerinin (SGLT-2i'ler) mineral metabolizması üzerindeki etkisi. SGLT-2i'ler idrarda glukoz ve sodyum atılımını artırır ve mineralleri doğrudan ve dolaylı olarak düzenler.

Noktalı oklar baskılayıcı etkileri göstermektedir. s, serum; u, idrar; Mg, magnezyum; Ca, kalsiyum; Na, sodyum; Pi, fosfor; PTH, paratiroid hormonu; FGF23, fibroblast büyüme faktörü 23; IR, insülin direnci; RAAS, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi.[150]

Diyabetik hastalarda 25-hidroksivitamin D düzeylerinin glisemik kontrol parametreleriyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kostoglou-Athanassiou ve ark.(2013)[151] yaptıkları çalışmada, tip 2 diyabetli bireylerde 25-hidroksivitamin D düzeylerinin HbA1c seviyeleriyle anlamlı olarak ters korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu ilişki, D vitamininin insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı ve inflamatuvar yanıt üzerindeki düzenleyici etkileriyle açıklanmaktadır. Çalışmamızda da 6 aylık tedavi süreci sonunda tüm gruplarda HbA1c ve açlık glukoz düzeylerinde anlamlı düşüş ile 25-hidroksivitamin D düzeylerinde grup içi anlamlı artış gözlenmiştir. Bu bulgu, literatürde tanımlanan ters ilişkiyi desteklemekte ve glisemik kontrolün iyileşmesiyle birlikte 25-hidroksivitamin D metabolizmasının olumlu yönde düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, hipergliseminin düzeltilmesi yalnızca glukoz homeostazı değil, aynı zamanda vitamin D durumu üzerinde de pozitif bir etki oluşturabilir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da SGLT-2 inhibitörü eklenen olgularda HbA1c düzeylerinde %1'in üzerinde düşüş izlenmesi, bu ilaçların glisemik kontrol yoluyla kemik metabolizması üzerinde daha olumlu dolaylı etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Tip 2 diyabetli bireylerde kemik döngüsündeki artışın, kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP) düzeylerindeki yükselme ile yansıtılabileceği bildirilmiştir (Raizada et ark. 2023) [152]. İnsülin direncinin kemik metabolizması üzerindeki etkisi, son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Cheung ve ark. (2013) glukoz metabolizması bozuklukları, metabolik sendrom ve kemiğe özgü alkalen fosfataz (B-ALP) düzeyleri arasındaki ilişkiyi yapısal eşitlik modeliyle incelemiş ve insülin direnciyle ilişkili parametrelerin serum B-ALP düzeyleriyle güçlü ve bağımsız şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir[153]. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, her iki grupta da 6. ay sonunda B-ALP düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış eğilimi bulunmaktadır. Bu bulgu, literatürde bildirilenlerle uyumlu olarak, hipergliseminin kontrol altına alınmasının kemik döngüsü aktivitesinde hafif bir artışı beraberinde getirebileceğini düşündürmektedir.

Osteokalsinin kemik, pankreas ve yağ dokuları arasında endokrin bir bağlantı kurarak sistemik glukoz homeostazında rol oynayabileceği gösterilmiştir. Ancak, osteokalsinin insanlarda glukoz metabolizmasını doğrudan düzenlediğine dair kanıtlar

sınırlıdır (Kanazawa , 2015)[154]. Eren ve ark. (2015) yaptığı çalışmalarda, tip 2 diyabetli bireylerde osteokalsin düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir[155].Buna karşılık, Lei ve ark. (2022) yüksek osteokalsin düzeylerinin daha iyi glisemik kontrol, artmış insülin duyarlılığı ve β-hücre fonksiyonuyla ilişkili olduğunu göstermiştir[156].Bizim çalışmamızda ise, osteokalsin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış; metformin+SGLT-2 inhibitör kullanan grupta 6. ay sonunda anlamlı fark oluşturmayacak şekilde hafif artış eğilimi gözlenmiştir. Bu bulgu, literatürde bildirilen farklı sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde, osteokalsinin glisemik kontrolle ilişkili olmakla birlikte kısa süreli tedavi süreçlerinde anlamlı düzey değişiklikleri göstermeyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışma popülasyonunun başlangıç osteokalsin düzeylerinin normal sınırlarda olması ve kemik döngüsünün metabolik adaptasyon sürecinin zaman alması, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamasında etkili olabilir.

Kuzey Hindistan'da yürütülen prospektif bir çalışmada, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kemik döngü belirteçleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, serum osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, bu ajanların kemik yapım belirteçleri üzerinde nötr bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Buna karşın, serum 25(OH)D düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiş ve bu durum SGLT-2 inhibitörlerinin D vitamini metabolizması üzerinde düzenleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Sumedh et ark.,2022)[157]. Çalışma bulgularımıza benzer paralelliktedir.

İslek ve ark. prospektif gözlemsel çalışmasında, tip 2 diyabetli ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda üç aylık dapagliflozin tedavisinin ardından FGF-23, sklerostin ve osteoprotegerin (OPG) düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Çalışmaya, eGFR ≥ 20 ml/dk/1.73 m² ve 25(OH)D ≥ 20 ng/mL düzeyine sahip hastalar dahil edilmiştir. Bu sonuçlar, dapagliflozinin diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde kemik-mineral metabolizması üzerinde düzenleyici bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir[158]. Faz III aşamasındaki plasebo kontrollü klinik çalışmaların geriye dönük birleştirilmiş analizinde, SGLT-2 inhibitörleri grubunda yer

alan Canagliflozin ve Dapagliflozin tedavilerinin, tip 2 diyabetli erişkinlerde serum fosfat, magnezyum, osteokalsin, parathormon (PTH) ve C-telopeptid (CTX-1) düzeylerinde hafif artışlara neden olduğu bildirilmiştir.Bununla birlikte, bu biyokimyasal değişimlerin klinik açıdan anlamlı bir etki oluşturmadığı vurgulanmıştır[159]. Hayvan modeli çalışmalarında dapagliflozinin, kemik dokusunun yapısal bütünlüğünü ve dayanıklılığını artırdığı gösterilmiştir [160].

Masajtis-Zagajewska ve ark. tarafından evre 3 kronik böbrek hastalığı olan diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde yapılan çalışmada, kısa süreli empagliflozin tedavisinin serum fosfat, parathormon (PTH) ve FGF-23 düzeylerinde anlamlı artışlara neden olduğu rapor edilmiştir. Bu artışların yalnızca diyabetik böbrek hastalığı bulunan olgularda gözlendiği, diyabetik olmayan bireylerde ise anlamlı bir değişim saptanmadığı bildirilmiştir. Aynı araştırmada, serum kalsiyum ve plazma $1,25(OH)_2D$ düzeylerinin empagliflozin tedavisinden etkilenmediği belirtilmiş; bu durum SGLT-2 inhibitörlerinin mineral-kemik metabolizması üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir[161]. Yapılan başka bir çalışmada, dapagliflozin tedavisi alan hastalarda metformin grubuna göre serum fosfat düzeylerinde artış eğilimi gözlenmiş; ancak 25(OH)D düzeyleri, uygulanan tedavi yaklaşımından bağımsız kalmıştır (Zelinska&Maslii, 2019)[162].

Bizim çalışmamızda Empagliflozin ve Dapagliflozin grupları arasında serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, Empagliflozin grubunda kalsiyum düzeylerinde hafif bir artış eğilimi izlenirken, Dapagliflozin grubunda kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP) düzeylerinde başlangıca göre hafif bir azalma görülmüştür. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, her iki tedavi seçeneğinin de kısa dönem izlemde kemik döngüsü üzerinde belirgin olumsuz bir etki oluşturmadığı belirlenmiştir.25-hidroksivitamin D düzeyleri her iki tedavi grubunda da anlamlı biçimde artmış olup, bu artış dapagliflozin grubunda daha belirgin düzeyde gözlenmiştir. Bu bulgu, vitamin D düzeylerindeki iyileşmenin yalnızca glisemik kontrol veya kilo kaybı gibi dolaylı mekanizmalarla değil, dapagliflozin tedavisinin kendisine bağlı farmakolojik etkilerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu ilişkinin doğrulanabilmesi ve altta

yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemli ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Wang ve ark. (2023) tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, SGLT-2 inhibitörlerinin kemik metabolizması belirteçleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Çalışmada CTX, P1NP, PTH, kalsiyum ve fosfat düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır[163]. Jong ve ark. (2019) bildirdiği üzere dapagliflozin tedavisi, serum fosfor düzeylerinde artış ve buna paralel olarak paratiroid hormon (PTH) düzeylerinde anlamlı yükselme ile ilişkilendirilmiştir[164]. Hipergliseminin yol açtığı ozmotik sıvı değişimleri ve artmış diürez, Tip 2 diabetes mellituslu bireylerde total vücut elektrolit içeriğinde azalmaya ve serum elektrolit dengesinin bozulmasına neden olabilmektedir. NHANES verilerinin kesitsel analizlerinde, yüksek fosfor alımının kemik mineral içeriğinde (BMC) %4,2 ve kemik mineral yoğunluğunda (BMD) %2,1 oranında iyileşme ile ilişkili olduğu; ayrıca kalsiyum ve fosfor alımı normal sınırlar içinde olan yetişkinlerde osteoporoz riskinin %45 oranında azaldığı bildirilmiştir (Lee ve Cho, 2015)[165].

Karagöz ve ark. (2022) yaptığı çalışmada metformin tedavisi sonrasında serum fosfor düzeylerinde hafif bir düşüş gözlenmiş olmakla birlikte, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bulgular, metforminin fosfor metabolizması üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir[166]. SGLT-2 inhibitörleri, böbreğin proksimal tübülündeki sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) reseptörünü bloke ederek hem glukoz ve sodyum reabsorpsiyonunu azaltır hem de fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu artırarak serum fosfat düzeylerinde hafif artışa yol açabilir[167]. Bununla birlikte, yakın tarihli gözlemsel veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin uzun süreli kullanımının serum fosfat düzeylerinde belirgin bir artışa yol açmadığını, hatta bazı hasta gruplarında hafif bir düşüş eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur. On iki aylık izlem süresinde, SGLT-2 inhibitörü kullanan bireylerde fosfat düzeylerindeki ortalama değişim kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (Chan et ark., 2024)[168].

Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde fosfat dengesinin korunmasında düzenleyici bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda metformin tedavisi uygulanan bireylerde serum fosfor düzeylerinde anlamlı bir artış

saptanmıştır. Buna karşın, metformin ile SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta fosfor düzeylerinde hafif bir azalma eğilimi izlenmiş, ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin metformine kıyasla fosfat homeostazı üzerinde daha dengeli bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir.

SGLT-2 inhibitörleri, altta yatan hafif hiperparatiroidizmi ortaya çıkararak ya da neden oldukları hacim azalması yoluyla hiperkalsemi gelişimine katkıda bulunabilir (Akhanlı et ark., 2020)[169]. Literatürdeki çoğu çalışmada SGLT2 inhibitörlerinin serum kalsiyum düzeyleri üzerinde ihmal edilebilir veya önemsiz bir etkisi olduğu bildirilmiştir[157]. Bizim çalışmamızda da grupları arasında serum kalsiyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır, bu bulgu literatürdeki çoğu çalışma ile paralellik göstermektedir.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında metformin tedavisi, insülin direncinde azalma ve hiperinsülineminin gerilemesi ile sonuçlanabilir. Bu iyileşme, ürik asidin renal klerensinde artışa, serbest yağ asitleri sentezinde azalmaya ve dolayısıyla serum ürik asit düzeylerinde düşüş eğilimine yol açabilir. Bu mekanizma, metforminin GLUT-4 aracılı glukoz taşınması üzerindeki düzenleyici etkileriyle ilişkilendirilmektedir (Herman et ark., 2022)[170]. Gut hastalığı olan diyabetik bireylerde yapılan retrospektif bir çalışmada da metformin kullanımının serum ürik asit düzeylerinde anlamlı bir düşüş sağlamadığı bildirilmiştir (Veenstra et ark., 2022)[171]. Literatürde, SGLT-2 inhibitörlerinin renal ürat atılımını artırarak serum ürik asit düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Zhao et ark., 2018)[172]. Bu etki, ilacın ürikozürik mekanizması ile açıklanmakta ve uzun süreli kullanımda da devam etmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer biçimde, SGLT-2 inhibitörü eklenen grupta serum ürik asit düzeylerinde azalma eğilimi gözlenmiş, ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın, yalnızca metformin kullanan grupta ürik asit düzeylerinde hafif bir artış eğilimi saptanmıştır. Bu durum, SGLT-2 inhibitörlerinin ürikozürik etkisiyle renal ürat atılımını artırarak olası artışı dengelediğini düşündürmektedir.

SGLT-2 inhibitörleriyle ilişkili olarak literatürde çoğunlukla nadir akut pankreatit olguları ve bu olgulara eşlik eden amilaz/lipaz yükselmeleri bildirilmiştir; buna karşın, SGLT-2i sınıfında rutin ve kalıcı serum amilaz artışını gösteren yüksek

düzeyli kanıt bulunmamaktadır. Bir çalışmada da SGLT-2 inhibitörü grubunda amilaz düzeylerinde hafif bir artış gözlenmiş, ancak bu değişim klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun genellikle pankreatik enzim sekresyonundaki geçici değişikliklere veya metabolik stres yanıtına bağlı olabileceği düşünülmektedir[173].

SGLT-2 inhibitörleri kullanan bireylerde hemoglobin düzeylerinde daha belirgin artışlar bildiren çalışmalar da mevcuttur ve bu durumun ilacın hematopoetik uyarıcı etkileri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Hoca & Kalaycı, 2025)[174]. Bulgularımız, her iki tedavi grubunda da hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde 6. ayda anlamlı artışlar olduğunu, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir. Artış, özellikle SGLT-2 inhibitör grubunda daha belirgin olup, bu ilaç grubunun bilinen hafif hemokonsantrasyon etkisiyle uyumludur.

Birçok prospektif çalışmada, serum CRP düzeyleri ile tip 2 diabetes mellitus gelişim riski arasında ilişki bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar arasında belirgin heterojenlik mevcuttur; bazı araştırmalar CRP ile T2DM gelişimi arasında bağımsız pozitif bir ilişki ortaya koyarken, diğerleri obezite ve insülin direnci gibi faktörler için düzeltme yapıldığında bu ilişkinin ortadan kalktığını göstermektedir (Stanimirović et ark., 2022)[175]. Bizim çalışmamızda da her iki tedavi grubunda CRP düzeylerinde 6. ay sonunda düşüş eğilimi gözlenmiş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç, SGLT-2 inhibitörleri ve metformin tedavisinin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini ve iltihabi yanıtın bireysel metabolik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

SGLT-2 inhibitörleri, antiinflamatuar etkileriyle birlikte hepcidin ve ferritin düzeylerini baskılayarak, inflamasyona bağlı demir kullanım bozukluklarını hafifletebilir[176]. Yüksek serum ferritin seviyelerinin T2DM'li bireylerde daha zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Serum ferritin, HbA1c gibi geleneksel belirteçleri tamamlayarak T2DM'de metabolik düzensizliğin şiddetini değerlendirmek için değerli bir biyobelirteç görevi görebilir[177]. Bizim çalışmamızda da HbA1c düzeylerindeki azalmaya ve düzelmeye sekonder ferritin düzeyleri anlamlı düşme göstermiştir. Öte yandan kilo kaybı ve yağ dokusunda azalma sekonder subklinik inflamasyonun bir belirteci olan feritinde azalmanın nedeni olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamız genel olarak değerlendirildiğinde, her iki tedavi grubunda da 6 aylık süreçte 25-hidroksivitamin D düzeylerinde belirgin iyileşme gözlenmiş; kemik döngüsünü yansıtan osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP) ve 25-hidroksivitamin D düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin alt grup analizinde, dapagliflozin tedavisi alan bireylerde serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinde empagliflozin grubuna kıyasla daha belirgin bir artış gözlenmiş, ancak kemik döngüsü belirteçleri (osteokalsin ve B-ALP) açısından iki ilaç arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısıyla, elde edilen bulgular SGLT-2 inhibitörlerinin kısa dönemde kemik-mineral metabolizması üzerinde nötr veya hafif olumlu etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Genel olarak metformin monoterapisi ve metformin + SGLT-2 inhibitörü kombinasyonlarının kısa dönem kemik metabolizması açısından benzer, güvenli ve dengeli bir etki profiline sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

7. ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, sıkı dışlama kriterleri nedeniyle örneklem sayısı sınırlı kalmıştır. Kemik metabolizmasını doğrudan etkileyebilecek D vitamini kullanan hastalar ile osteoporoz veya tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan bireyler, olası karıştırıcı etkileri önlemek amacıyla çalışma dışı bırakılmıştır. Bu tercih, örneklem homojenliğini artırmış olsa da toplam hasta sayısının az kalmasına neden olmuştur. Ayrıca, izlem süresinin altı ay ile sınırlı olması, SGLT-2 inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerindeki uzun dönemli etkilerinin değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Gelecekte planlanacak, daha uzun süreli (12–24 ay) izlem ve daha geniş örneklem içeren araştırmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki uzun vadeli etkilerinin daha doğru şekilde ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışma süresince hastaların ilaç tedavisine ve önerilen diyet, diyabet yönetim protokolüne uyumları, rutin kontrollerdeki geri bildirimlere dayalı olarak değerlendirilmiştir. Ancak hasta uyumunun bireysel farklılıklar gösterebilmesi ve ilaç kullanımının objektif olarak doğrulanamaması, sonuçların yorumlanmasında potansiyel bir sınırlılık oluşturabilir.

Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğu ölçümü yalnızca başlangıçta yapılmış olup, bu ölçüm hasta grupları arasındaki dansitometrik dağılımın karşılaştırılması amacıyla kullanılmıştır. Kemik mineral yoğunluğunun tek bir zaman noktasında değerlendirilmesi, tedavi sürecine bağlı olası değişimlerin izlenememesi nedeniyle sonuçların yorumlanmasında belirli sınırlılıklara yol açmış olabilir. Ancak bu durum, erken dönemde gereksiz radyasyon maruziyetinden kaçınmak amacıyla, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin kılavuz önerileri dikkate alınarak tercih edilmiş olup ikinci bir ölçüm planlanmamıştır.

Tüm bu sınırlılıklara rağmen, bu çalışma, yeni tanı almış tip 2 diyabetli bireylerde benzer demografik, dansitometrik ve klinik özelliklere sahip gruplarda metformin monoterapisi ile metformin + SGLT-2 inhibitörü kombinasyonunun kısa dönem kemik metabolizması üzerindeki etkilerini karşılaştıran az sayıdaki araştırmadan biri olması bakımından literatüre anlamlı bir katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

8. KAYNAKÇA

1. Gassasse Z, Smith D, Finer S, Gallo V. Association between urbanisation and type 2 diabetes: an ecological study. BMJ global health [Internet]. 2017 [cited 2025 Nov 6];2(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104770/

2. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. Frontiers in endocrinology [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 6];14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37152942/

3. Porter, J. L., & Varacallo, M. A. (2023). Osteoporosis. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/

4. Bruyère O, Scott D, Papaioannou A, Buehring B, Camargos BM, Chapurlat R, et al. The Impact of Sedentary Behavior and Physical Activity on Bone Health: A Narrative Review from the Rehabilitation Working Group of the International Osteoporosis Foundation. Calcified tissue international [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Nov 6];116(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40815408/

5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Nov 6];28(2):169–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407904/

6. Ünal D, Onbaşı K, Kilit TP, Ünal D, Onbaşı K, Kilit TP. Tip 2 Diabetes Mellituslu ve Prediyabetli Hastalarda Osteoporoz ve İlişkili Faktörler. Turkish Journal of Osteoporosis. 2022 Aug 1;28(2):97–103.

7. 7.Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. Clinical Diabetes and Endocrinology 2018 4:1 [Internet]. 2018 Apr 25 [cited 2025 Nov 6];4(1):1–8. Available from: https://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-018-0060-9

8. Miulescu RD, Guja L, Ochiana LC, Ungurianu A, Șeremet OC, Ștefănescu E. Serum Markers of Bone Fragility in Type-2 Diabetes Mellitus. Journal of Mind and Medical Sciences 2019, Vol 6, Pages 78-85 [Internet]. 2019 Apr 27 [cited 2025 Nov 6];6(1):78–85. Available from: https://www.mdpi.com/2392-7674/6/1/13/htm

9. Bellavia D, Costa V, de Luca A, Maglio M, Pagani S, Fini M, et al. Vitamin D Level Between Calcium-Phosphorus Homeostasis and Immune System: New Perspective in Osteoporosis. Current osteoporosis reports [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Nov 6];22(6):599–610. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734322/

10. Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, Lian Y, Randolph JF, Lo JC, et al. Serum 25 Hydroxyvitamin D, Bone Mineral Density and Fracture Risk Across the Menopause. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 Nov 6];100(5):2046–54. Available from: https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4367

11. Lei X, Zhou Q, Wang Y, Fu S, Li Z, Chen Q. Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. Scientific Reports 2023 13:1 [Internet]. 2023 Jul 31 [cited 2025 Nov 6];13(1):1–12. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-023-39469-9

12. İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, editörler. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. 1. baskı. Ankara: Türkiye Diyabet Vakfı Yayınları; 2015. Kısım 1, Diabetes mellitusun tarihçesi. p. 3–4.

13. Hayırlıdağ M. Mısır tıbbının gizemi: papirüsler. Akademik Tarih ve Araştırmalar Dergisi [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 29];(4):68. Available from: https://orcid.org/0000-0002-4686-5101

14. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. Advances in Chronic Kidney Disease [Internet]. 2005 [cited 2025 Oct 29];12(2):223–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15822058/

15. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Diabetes care [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Oct 29];46(10):e151–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37471273/

16. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Oct 29];33 Suppl 1(Suppl 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042775/

17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 29]. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf

18. Zhou B, Rayner AW, Gregg EW, Sheffer KE, Carrillo-Larco RM, Bennett JE, et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. The Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2077–93.

19. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cited 2025 Oct 29]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/

20. Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, Bernabe-Ortiz A. The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. Diabetes/Metabolism Research and Reviews [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Oct 29];35(4): :e3139.Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761721/

21. Yilmaz MB, Kiliçkap M, Abaci A, Barçin C, Bayram F, Karaaslan D, et al. Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi. 2018 Oct 1;46(7):546–55. Available from: https://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-88225

22. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care [Internet]. 2002 Sep [cited 2025 Oct 29];25(9):1551–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196426/

23. James EA, Joglekar AV, Linnemann AK, Russ HA, Kent SC, et al. The beta cell-immune cell interface in type 1 diabetes (T1D). Mol Metab [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Oct 30];78:101809. Available from: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101809

24. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne [Internet]. 2006 Jul 18 [cited 2025 Oct 30];175(2):165–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847277/

25. 25.Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. BioMed Research International [Internet]. 2016 [cited 2025 Oct 30];2016:6219730. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4971288/

26. 26.Üniversitesi F, Fakültesi T, Dalı EA. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Poliglandüler Otoimmün Sendrom Sıklığının Tespiti ve Diyabetin Prognoz ve Komplikasyonları ile İlişkisinin Araştırılması. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi [Internet]. 2023 Aug 31 [cited 2025 Oct 30];7(2):102–11. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/tudod/issue/79710/1296972

27. Speight J., Pouwer F. Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine. 3. baskı. Cambridge University Press; Cambridge, UK: 2022. Diabetes Mellitus Type 1; s. 477–480.

28. 28.Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet (London, England) [Internet]. 2005 Apr 9 [cited 2025 Oct 30];365(9467):1333–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823385/

29. Husein R, DepkesRI, Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, BPJS, et al. Classification of Diabetes Mellitus. Department for Management of NCD, Disability, Violence and Injury Prevention [Internet]. 2018 Feb 24 [cited 2025 Oct 30];138(9):271–81. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/

30. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. International journal of environmental research and public health [Internet]. 2020 Dec 2 [cited 2025 Oct 30];17(24):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371325/

31. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025 [Internet]. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2025 [cited 2025 Oct 30]. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/DIYABET_TANI_ve_TEDAVI_REHBERI_16x23_2025.pdf

32. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. European journal of preventive cardiology [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Oct 30];26(2_suppl):25–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722562/

33. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes care [Internet]. 2008 May [cited 2025 Oct 30];31(5):1060. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2930883/

34. Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Oct 30];14(4):185. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4333964/

35. Cagnina A, Chabot O, Davin L, Lempereur M, Maréchal P, Oury C, et al. Atherosclerosis--an inflammatory disease. The New England journal of medicine [Internet]. 1999 May 1 [cited 2025 Oct 30];340(2):302–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9887164/

36. Şatıroğlu Ö. Periferik arter hastalığı yaygınlığıyla aterosklerotik risk faktörleri arasındaki ilişki. Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi. 2011;27(4):213–218.

37. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Oct 30];116(1):73–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19118698/

38. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. Nature reviews Disease primers [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2025 Oct 30];2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159554/

39. Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-Garcia M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. Journal of cataract and refractive surgery [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 Oct 30];32(9):1438–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16931253/

40. Akkaya S, Açıkalın B, Asılyazıcı E, Yılmaz A, Yamiç M, Kocapınar Y.Diyabetik retinopatinin tanı ve tedavisi. Retina-Vitreus Dergisi (Ret-Vit). 2018;27(4):390–401. Available from: https://retinavitreus.dergisi.org/pdf.php?l=tr&id=1873

41. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Mendez-Marin I, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. Journal of diabetes and its complications [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Oct 30];26(6):506–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22921286/

42. Rout P, Jialal I. Diabetic Nephropathy. StatPearls [Internet]. 2025 Jan 9 [cited 2025 Oct 30]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/

43. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany) [Internet]. 2011 Nov [cited 2025 Oct 30];26(11):1957. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3178015/

44. Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M. An Overview of Diabetic Nephropathy. Haseki Tıp Bülteni [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2025 Oct 30];53(1):16–9. Available from: https://www.academia.edu/102846633/An_Overview_of_Diabetic_Nephropathy

45. Papadakis MA, Rabow MW, McPhee SJ, editörler. Current Tıbbi Tanı ve Tedavi 2020–2021. 59. baskıdan çeviri. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021.

46. 46.Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. The Lancet Neurology [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2025 Oct 30];11(6):521–34. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1474442212700650

47. Turan E, Kulaksızoğlu M. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. 31(Supp:1):86–94. Availablefrom: https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdir=okmeydanitip&plng=tur&un=OTD-34976

48. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology'de. Ed. Gardner DG, Shoback D. 9. baskı. California, The McGraw Hill Companies, 2011; 612-617.

49. Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. Trends in endocrinology and metabolism: TEM [Internet]. 2000 [cited 2025 Oct 30];11(9):362–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11042466/

50. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. Current Diabetes Reports [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Oct 30];19(12):1–13. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-019-1270-y

51. Lebovitz, H. E. (1997). alpha-Glucosidase inhibitors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 26(3), 539–551. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9314014/

52. Adeghate E, Kalász H. Amylin Analogues in the Treatment of Diabetes Mellitus: Medicinal Chemistry and Structural Basis of its Function. The Open Medicinal Chemistry Journal [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2025 Oct 30];5(Suppl 2):78. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3174573/

53. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Oct 30]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/

54. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. Pharmacy and Therapeutics [Internet]. 2010 Sep [cited 2025 Oct 30];35(9):509. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2957740/

55. Gupta V, Kalra S. Bir gliptin seçimi. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Ekim; 15 (4):298-308.

56. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 2012 Jan 28 [cited 2025 Oct 30];344(7841). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236411/

57. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. Glukagon benzeri Peptid-1 reseptör agonistleri kemirgen tiroidini aktive eder Kalsitonin salınımına ve C hücresi çoğalmasına neden olan C hücreleri. Endokrinoloji. 2010 Nisan; 151(4):1473-86.

58. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Glukagon benzeri peptid-1 bazlı tedavilerle pankreatit, pankreas ve tiroid kanseri. Gastroenteroloji. Temmuz 2011; 141 (1):150-6.

59. 59.Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy--focus on alogliptin. Drug design, development and therapy [Internet]. 2013 Sep 19 [cited 2025 Oct 30];7:989–1001. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24068868/

60. 60.Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport 2 (SGLT2) Inhibitors. StatPearls [Internet]. 2025 Sep 15 [cited 2025 Oct 30]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/

61. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Oct 30];45(Supplement_1) Available from: https://doi.org/10.2337/dc22-S009

62. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. Tip 2 diyabette kardiyovasküler ve renal sonuçların birincil ve ikincil önlenmesi için SGLT2 inhibitörleri: kardiyovasküler sonuç çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. Lancet. 2019 Ocak 05; 393 (10166):31-39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424892/

63. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine [Internet]. 2022 Sep 22 [cited 2025 Oct 30];387(12):1089–98. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286

64. Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. Diabetes & metabolism [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 Oct 30];40(6 Suppl 1):S28–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554069/

65. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. International journal of molecular sciences [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2025 Oct 30];22(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203830/

66. Goaz PW, White SC. Oral radiology: principles and interpretation: Mosby Elsevier Health Science; 1994.

67. Sel SK, Kasap H. Osteoporoz ve İlişkili Genler: VDR, ESR ve COL1A1 [Internet]. Vol. 20, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Çukurova Üniversitesi; 2011 [cited 2025 Oct 30]. p. 246–69. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/aktd/issue/2214/29406

68. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve osteoporoz. İstanbul: Ulusal menopoz ve osteoporoz derneği yayını; 2000. p. 347-462.

69. Papaioannou A, Kennedy C. Diagnostic criteria for osteoporosis should be expanded. The lancet Diabetes & endocrinology [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Oct 30];3(4):234. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797769/

70. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, 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 [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2025 Oct 30];25(10):2359–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182228/

71. Kanis JA. Diagnosis and Clinical Aspects of Osteoporosis. Pocket Reference to Osteoporosis [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Oct 30];11–20. Available from: https://www.researchgate.net/publication/329989670_Diagnosis_and_Clinical_Aspects_of_Osteoporosis

72. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2025. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2025.

73. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The 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 [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Oct 30];33(10):2049–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35478046/

74. Porter JL, Varacallo MA. Osteoporosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Oct 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/

75. Şen N and Tuncer T, Osteoporoz Patofizyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics, 2012. 5(3): p. 11-16.

76. Sinaki M. Osteoporosis.CifuD,KaelinD,KowalskeKJ,LewHL, Miller MA, Ragnarsson KT, Worsowitcz G. Braddom's Physical Medicine & Rehabilitation. 5th Edition, Elsevier, 2016:747-68

77. Komori T. Animal models for osteoporosis. European journal of pharmacology [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2025 Oct 30];759:287–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814262/

78. Yu B, Wang CY. Osteoporosis: The Result of an "Aged" Bone Microenvironment. Trends in molecular medicine [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Oct 30];22(8):641–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354328/

79. Liang B, Burley G, Lin S, Shi YC. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. Cellular & molecular biology letters [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Oct 30];27(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36058940/

80. Geusens P, Harvey NC, Cooper C. Osteoporosis: pathogenesis and clinical features. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases [Internet]. 2012 [cited 2025 Oct 30];(1909):476–505.

81. 81.Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. Trends in endocrinology and metabolism: TEM [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Oct 30];23(11):576–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595550/

82. Tüzün F. Osteoporozun Tanımı, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Osteoporoz Sempozyumu İstanbul: 1999. p. 9-15

83. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA [Internet]. 2008 [cited 2025 Oct 30];19(4):385–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292978/

84. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. The Journal of clinical investigation [Internet]. 2005 Dec [cited 2025 Oct 31];115(12):3318–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322775/

85. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Type 1/Type 2 Model for involutional osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, ed. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 2001. p.49-58.

86. Heshmati HM, Khosla S. Idiopathic osteoporosis: A heterogeneous entity. Annales de Medecine Interne [Internet]. 1998 Mar [cited 2025 Oct 31];149(2):77–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11490528/

87. Şaş S, Koçak FA, Tuncay F, Erdem HR. Kalçanın Bilateral Geçici Osteoporozu [Internet]. 2016 [cited 2025 Oct 31].Available from: https://www.jpmrs.org/uploads/444992399314997.pdf

88. Ölmez Ü, I. Epidemiyoloji.

89. Karakaşlı S. Gebelik ve Laktasyonla İlişkili Osteoporoz. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2025 Oct 31];4(3):1–8. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/gutfd/issue/34283/378852

90. Scioscia MF, Zanchetta MB. Recent Insights into Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis (PLO). International journal of women's health [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 31];15:1227–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37551335/

91. Kuo T R, Chen C. Osteoporozun klinik değerlendirmesi için kemik biyobelirteç: son gelişmeler ve gelecek perspektifleri. Biomark Res. 2017;5:18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4.

92. Aibar-Almazán A, Voltes-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile M del C, López-Ruiz E. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Oct 31];23(16):9465. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9408932/

93. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne [Internet]. 2010 Nov 23 [cited 2025 Oct 31];182(17):1864–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940232/

94. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA [Internet]. 2013 May [cited 2025 Oct 31];24(5):1689–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212281/

95. Akpolat VA. Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. Dicle Tıp Dergisi. 2008;35(3):216–220.

96. Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. Seminars in musculoskeletal radiology [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 31];6(3):219–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12541199/

97. Yener N,Yeni N, Günel U, Korkusuz F, Akkaş N. Senil osteoporozda kemiğin özelliklerinin ultrasonik yöntemlerle incelenmesi. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica [Internet]. 1995 [cited 2025 Oct 31];29:294–298. Available from: https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/167367

98. Micheli LJ. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA). In: Encyclopedia of Sports Medicine. 2011 May 15. p. 391–3. Available from: https://doi.org/10.4135/9781412961165.n153

99. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report.Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008

100. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. Endocrine Reviews [Internet]. 2023 May 8 [cited 2025 Oct 31];44(3):417–73. Available from: https://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnac031

101. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. Clinical chemistry and laboratory medicine [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2025 Oct 31];49(8):1271–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605012/

102. Holloway-Kew KL, de Abreu LLF, Kotowicz MA, Sajjad MA, Pasco JA. Bone Turnover Markers in Men and Women with Impaired Fasting Glucose and Diabetes. Calcified tissue international [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2025 Oct 31];104(6):599–604. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680432/

103. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. Journal of cellular physiology [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Oct 31];228(6):1149–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139068/

104. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: Recent developments and future perspectives. Biomarker Research [Internet]. 2017 May 18 [cited 2025 Oct 31];5(1):1–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529755/

105. Martiniakova M, Biro R, Kovacova V, Babikova M, Zemanova N, Mondockova V, et al. Current knowledge of bone-derived factor osteocalcin: its role in the management and treatment of diabetes mellitus, osteoporosis, osteopetrosis and inflammatory joint diseases. Journal of molecular medicine (Berlin, Germany) [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Oct 31];102(4):435–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38363329/

106. Takashi Y, Kawanami D. The Role of Bone-Derived Hormones in Glucose Metabolism, Diabetic Kidney Disease, and Cardiovascular Disorders. International journal of molecular sciences [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Oct 31];23(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216490/

107. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA [Internet]. 2000 [cited 2025 Oct 31];11 Suppl 6(SUPPL. 6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11193237/

108. Hammett-Stabler CA. The use of biochemical markers in osteoporosis. Clinics in Laboratory Medicine [Internet]. 2004 Mar [cited 2025 Oct 31];24(1):175–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157562/

109. Tekin Y, Erkin Bozdemir A, Barutçuo B, Üniversitesi Tp Fakültesi E, Anabilim Dal B, Biyokimya Bilim Dal ÖZET K. Osteoporoz Tan›s›nda Kullan›lan Biyokimyasal Göstergeler Biochemical Markers and Their Affecting Factors in Assessing Osteoporosis.

110. Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists [Internet]. 2005 Nov [cited 2025 Oct 31];26(4):97. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1320175/

111. Hristova EN, Henry JB. Metabolic Intermediates, Inorganic lons and Biochemical Markers of Bone Metabolism. In: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th Ed. Syracuse (NY): W.B. Saunders; 2001: 204.

112. Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lehtimäki T, Schmidt-Gayk H, et al. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research [Internet]. 2005 Oct [cited 2025 Oct 31];20(10):1804–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16355501/

113. Kim B, Cho YJ, Lim W. Osteoporosis therapies and their mechanisms of action (Review). Experimental and Therapeutic Medicine [Internet]. 2021 Sep 28 [cited 2025 Oct 31];22(6):1379. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8506919/

114. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. Sports medicine (Auckland, NZ) [Internet]. 2013 Jul [cited 2025 Oct 31];43(7):627–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568373/

115. Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, Itoi E, Rizzoli R, Boonen S, et al. The role of exercise in the treatment of osteoporosis. Current osteoporosis reports [Internet]. 2010 Sep [cited 2025 Oct 31];8(3):138–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574788/

116. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2025 Oct 31];96(7):1911–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368/

117. Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. Therapeutic advances in chronic disease [Internet]. 2010 [cited 2025 Oct 31];1(3):115–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251734/

118. Greear EL, Patel P, Bankole A. Zoledronate. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 21 [cited 2025 Oct 31]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585053/

119. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. Endocrine Practice [Internet]. 2016 [cited 2025 Oct 31];22:1–42. Available from: https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/american-association-of-clinical-endocrinologists-and-american-co-2/

120. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. Hormones (Athens, Greece) [Internet]. 2009 [cited 2025 Oct 31];8(2):96–110. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570737/

121. Greenspan SL, et al. Kemik hastalıkları ve kemik mineral metabolizması. In: Ivory J, Benjamin IJ, Wing JE, Fitz G, editors. Cecil Essentials of Medicine. 9th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 762.

122. Boonen S, Lorenc RS, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Orwoll ES. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bone [Internet]. 2012 Sep [cited 2025 Oct 31];51(3):383–8. Available from: https://ohsu.elsevierpure.com/en/publications/evidence-for-safety-and-efficacy-of-risedronate-in-men-with-osteo-2/

123. Furman BL. Alendronate. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. 2007 Jan 1;1–5.

124. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. Advances in Therapy [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Oct 31];39(1):58. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8799550/

125. Costa AG, Lewiecki EM, Bilezikian JP. Denosumab. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism [Internet]. 2024 Feb 28 [cited 2025 Oct 31];553–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535388/

126. Marin F, Ma YL. Teriparatide. Osteoporotic Fracture and Systemic Skeletal Disorders: Mechanism, Assessment, and Treatment [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Oct 31];339–59. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559248/

127. Milosavljevic J, Thomas AM. Teriparatide-associated late hypercalcemia: two case reports and literature review. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2022;12(1):54–58.

128. Rodriguez BSQ, Correa R. Raloxifene. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference [Internet]. 2023 Feb 13 [cited 2025 Oct 31];1–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544233/

129. McLaughlin MB, Awosika AO, Jialal I. Calcitonin. StatPearls [Internet]. 2023 Aug 17 [cited 2025 Oct 31]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537269/

130. Reginster J. Strontium ranelate in osteoporosis. Current pharmaceutical design [Internet]. 2002 Mar 25 [cited 2025 Oct 31];8(21):1907–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12171530/

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

132. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 1376 [Internet]. 2022 Jan 25 [cited 2025 Oct 31];23(3):1376. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1376/htm

133. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. World Journal of Diabetes [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 31];2(3):41. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3083906/

134. Altınova AE, Yetkin İ. Diabetes Mellitus ve Osteoporoz. Turkish Journal of Osteoporosis. 2011;17(3):96–9.

135. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Health Effects of Vitamin D and Calcium Intake. [cited 2025 Nov 8]; Available from: www.iom.edu/vitamind

136. Kalaycı, Ş. (2005). SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatiksel Teknikler (6. Baskı). Ankara: Asil Yayın Dağıtım.

137. Büyüköztürk, Ş. (2020). Sosyal Bilimler İçin Veri Analiz El Kitabı (27. Baskı). Ankara: PEGEM Yayınları.

138. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, Liu J, Ebraheim NA. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Nov 1];9(3):67. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5349336/

139. Stromsnes K, Fajardo CM, Soto-Rodriguez S, Kajander ERU, Lupu RI, Pozo-Rodriguez M, et al. Osteoporosis: Causes, Mechanisms, Treatment and Prevention: Role of Dietary Compounds. Pharmaceuticals 2024, Vol 17, Page 1697 [Internet]. 2024 Dec 16 [cited 2025 Nov 1];17(12):1697. Available from: https://www.mdpi.com/1424-8247/17/12/1697/htm

140. Shah VN, Carpenter RD, Ferguson VL, Schwartz A v. Bone health in type 1 diabetes. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Nov 1];25(4):231–6. Available from: https://journals.lww.com/co-endocrinology/fulltext/2018/08000/bone_health_in_type_1_diabetes.2.aspx

141. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. Journal of Internal Medicine [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Nov 1];283(2):140–53. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12725

142. Al-Mashhadi Z, Viggers R, Fuglsang-Nielsen R, Langdahl B, Vestergaard P, Gregersen S, et al. Bone Health in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus–A Systematic Review. OBM Geriatrics 2020, Vol 4, 123 [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2025 Nov 1];4(2):1–65. Available from: https://www.lidsen.com/journals/geriatrics/geriatrics-04-02-123

143. Martiniakova M, Biro R, Penzes N, Sarocka A, Kovacova V, Mondockova V, et al. Links among Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Osteoporosis: Bone as a Target. International Journal of Molecular Sciences 2024, Vol 25, Page 4827 [Internet]. 2024 Apr 28 [cited 2025 Nov 1];25(9):4827. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/9/4827/htm

144. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and its effects on bone fracture and mineral metabolism in type 2 diabetes: results from the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetes Care. 2018;41(8):1809–1816.

145. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not increase fractures. Kidney International.2014;85(4):962–971

146. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(4):208–219.

147. van Hulten V, Driessen JHM, Andersen S, Kvist A, Viggers R, Bliuc D, et al. Fracture risk revisited: Bone mineral density T-score and fracture risk in type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Nov 1];26(11):5325–35. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.15890

148. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Practice [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2025 Nov 1];18(2):179–84. Available from: https://www.endocrinepractice.org/action/showFullText?pii=S1530891X20414867

149. Out M, Top WMC, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA, Kooy A. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and vitamin D levels: A post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Nov 1];20(8):1951–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667290/

150. Dong B, Lv R, Wang J, Che L, Wang Z, Huai Z, et al. The Extraglycemic Effect of SGLT-2is on Mineral and Bone Metabolism and Bone Fracture. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2025 Nov 1];13:918350. Available from: www.frontiersin.org

151. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2013 [cited 2025 Nov 1];4(4):122. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3755528/

152. Raizada N, Aslam M, Mishra BK, Chawla D, Madhu S v. Can Bone-Specific Alkaline Phosphatase be a Marker of Vascular Calcification in Type 2 Diabetes Mellitus? Indian Journal of Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Nov 1];27(2):127. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10245301/

153. Cheung CL, Tan KCB, Lam KSL, Cheung BMY. The relationship between glucose metabolism, metabolic syndrome, and bone-specific alkaline phosphatase: a structural equation modeling approach. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 Nov 1];98(9):3856–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796564/

154. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. World Journal of Diabetes [Internet]. 2015 [cited 2025 Nov 1];6(18):1345. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4689779/

155. Eren N, Ciğerli Ş, Yücel N, Turgay F, Aslan B, Akman B. Determination of osteocalcin levels as a bone marker in controlled and uncontrolled niddm. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital. 39(4):46–51.

156. Lei H, Liu J, Wang W, Yang X, Feng Z, Zang P, et al. Association between osteocalcin, a pivotal marker of bone metabolism, and secretory function of islet beta cells and alpha cells in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: an observational study. Diabetology and Metabolic Syndrome [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 1];14(1):1–10. Available from: https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-022-00932-8

157. Sumedh GK1 JAWRSSSVPMR. To Determine the Effects of SGLT2 inhibitors on Bone Turnover Markers in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. Afr J Biomed Res. 2024 Apr 1;102(4):1217–24.

158. Islek T, Mirioglu S, Gursu M, Kazancioglu R, Demirel M, Selek S, et al. Short-term effects of dapagliflozin on biomarkers of bone and mineral metabolism in patients with diabetic kidney disease: A prospective observational study. NEFROLOGIA [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 7];(6). Available from: https://avesis.istanbul.edu.tr/publication/details/5a75624e-9af9-4b3b-a064-2ca56d69b02f/short-term-effects-of-dapagliflozin-on-biomarkers-of-bone-and-mineral-metabolism-in-patients-with-diabetic-kidney-disease-a-prospective-observational-study?utm_source=chatgpt.com

159. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Nov 7];18(12):1199–206. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12742

160. Mieczkowska A, Millar P, Chappard D, Gault VA, Mabilleau G. Dapagliflozin ve Liraglutid Terapileri, Tip 2 Diyabetik Fare Modelinde Kemik Oluşum Bölgesinde Kemik Malzemesi Özelliklerini ve Matriks Biyomekaniğini Hızla Geliştirdi. Calcif Tissue Int (2020) 107(3):281–93. doi: 10.1007/s00223-020-00720-4

161. Masajtis-Zagajewska A, Hołub T, Pęczek K, Makówka A, Nowicki M. Different Effects of Empagliflozin on Markers of Mineral-Bone Metabolism in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease. Medicina 2021, Vol 57, Page 1352 [Internet]. 2021 Dec 11 [cited 2025 Nov 7];57(12):1352. Available from: https://www.mdpi.com/1648-9144/57/12/1352/htm

162. Zelinska N, Maslii K. The effect of antidiabetic drugs on serum 25-hydroxyvitamin D level: A preliminary report. Endocrine Abstracts [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Nov 7];63. Available from: https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0063/ea0063p615

163. Wang X, Zhang F, Zhang Y, Zhang J, Sheng Y, Wang W, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on fractures, BMD, and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporosis International [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Nov 1];34(12):2013–25. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-023-06908-2

164. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2019 Jan 7 [cited 2025 Nov 1];14(1):66–73. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2019/01000/effects_of_dapagliflozin_on_circulating_markers_of.12.aspx

165. Lee AW, Cho SS. Association between phosphorus intake and bone health in the NHANES population. Nutrition Journal [Internet]. 2015 Mar 21 [cited 2025 Nov 1];14(1):28. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4389665/

166. Karagoz1 ZK, Sahin2 I, Kurt3 F, Cil4 BO. Evaluation of the effect of metformin treatment on markers of bone formation and resorption in patients newly diagnosed with Type 2 diabetes. Medicine Science | International Medical Journal [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 1];11(3):1715. Available from: https://medicinescience.org/article/2985

167. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2-inhibitors Trigger Downstream Mechanisms That May Exert Adverse Effects Upon Bone. The lancet Diabetes & endocrinology [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2025 Nov 1];3(1):8. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4900761

168. Chan GCK, Ng JKC, Szeto CC, Chow KM. Effects on calcium phosphate homeostasis after sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with advanced chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice. 2024 Oct 1;216:111818.

169. Akhanlı P, Hepsen S, Ucan B, Saylam G, Cakal E. Hypercalcemic Patient Diagnosed With Primary Hyperparathyroidism After Dapagliflozin Treatment. AACE Clinical Case Reports [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Nov 1];6(6):e319–21. Available from: https://www.endocrinologydiabetes.org/action/showFullText?pii=S2376060520306295

170. Herman R, Kravos N.A., Jensterle M., Janež A., Dolžan V. Metformin and Insulin Resistance: A Review of Underlying Mechanisms Involving Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(3):1264. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35162564/

171. Veenstra F, Verhoef LM, Opdam M, den Broeder AA, Kwok WY, Meek IL, et al. Effect of metformin use on clinical outcomes and serum urate in gout patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study. BMC Rheumatology [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 1];6(1):27. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9153141/

172. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, obesity & metabolism [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Nov 1];20(2):458–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846182/

173. Issa P, Agapakis D, Machaira K, Ioannis K, Kotronis G. Dapagliflozin-Induced Acute Pancreatitis: A Case Presentation and Review of the Literature. Cureus [Internet]. 2024 Jun 20 [cited 2025 Nov 1];16(6):e62757. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11260201/

174. Hoca E, Kalayci N. The Impact of SGLT2 Inhibitors on Hemoglobin Levels in Type 2 Diabetes: Potential Benefits Beyond Glycemic and Renal Outcomes. The Medical Bulletin of Haseki. 2025 Jun 1;63(3):141–9.

175. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, Obradovic M, Essack M, Zafirovic S, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. Mediators of Inflammation [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 1];2022:3706508. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9129992/

176. Packer M. Potential Interactions When Prescribing SGLT2 Inhibitors and Intravenous Iron in Combination in Heart Failure. JACC: Heart Failure [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Nov 1];11(1):106–14. Available from: https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2022.10.004

177. Hussain A, Hussain A, Javed R, Safdar A, Manzoor I, Mushtaq J. ROLE OF SERUM FERRITIN IN MANAGING GLYCEMIC CONTROL AMONG INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology [Internet]. 2024 Sep 30 [cited 2025 Nov 1];31(9):2079–85. Available from: https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/8071