



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PREDİYABET VE DİYABET HASTALIĞI İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Betül AVCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024





T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PREDİYABET VE DİYABET HASTALIĞI İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Betül AVCI

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU

Uzm. Dr. Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bana kattığı maddi ve manevi tüm değerler adına ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na, tez çalışmamda bana yol gösteren değerli ablam Uzm. Dr. Betül Çavuşoğlu'na, kliniğimizde bir süre beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Süleyman Ahbab'a, Haseki Dahiliye Kliniği'nde deneyim ve bilgilerini bizlerle paylaşan diğer hocalarım, uzmanlarım ve beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma,kliniğimizde bizlerle beraber çalışan hemşire arkadaşlarımıza, sekreterlerimize ve personellerimize,

Hayatım boyunca bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli annem Sevim Gürlük, babam Yılmaz Gürlük, kardeşim Muhammed Gürlük ve Çağrı Gürlük'e,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca yaptığı fedakârlık, özveri ve desteklerinden dolayı değerli eşim Yunus Emre Avcı ve hayatımın en güzel hediyesi sevgili kızım Ahsen Vera Avcı'ya,

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Betül AVCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
ŞEKİLLER DİZİMİ iv
TABLOLAR DİZİMİ iv
GRAFİKLER v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. DİYABETES MELİTUS 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Diyabetin Sınıflaması 2
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Tip2 DM Etyopatogenezi 4
2.1.5. Tanı 7
2.1.6. Tedavi 8
2.1.7. Diyabetin Kronik Komplikasyonları 10
2.2. OSTEOPOROZ 12
2.2.1. Tanımı ve Önemi 12
2.2.2. Sınıflama 13
2.2.3. Klinik Değerlendirilme 13
2.2.4. Tanısı ve Kırık Riski Değerlendirilmesi 14
2.2.5. Tedavi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ 35
KAYNAKÇA 36

KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyo Vasküler Hastalık

ALT: Alanin amino Transferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

AST: Aspartat Amino Transferaz

CKD: Chronic Kidney Disease

DEXA: Çift-E nerji X-ışını Absorptiometri

DM: Diabetes mellitus

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

FDA: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLP1: Glukagon benzeri peptid 1

GIP: Glukagon bağımlı İnsülinotropik Polipeptid

HRT: Hormon replazman tedavisi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PG: Plazma Glukozu

RA: Romatoid Artrit

PTH: Parathormon

sT3: Serbest T3

sT4: Serbest T4

TALP: Total alkalen fosfataz

TSH: Tiroid Stimüle edici Hormon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİMİ

Şekil 1: Yetişkinlerde şuanki ve tahmini bölgelere göre diyabet varlığı (2019–2045)(13)..... 4
Şekil 2: İnsülin eksikliğinin vücud glukoz metabolizması ile ilişkisi(14) 5
Şekil 3: Dm tanı kriterleri(5)..... 7
Şekil 4: 50 mg , 75 mg, 100 mglık OGTT kriterleri (5) 8
Şekil 5: Trabeküler kemik yapısında yaşa bağlı değişiklikler(26) 13
Şekil 6: Kırık Yaratan Çevresel ve Tıbbi Faktörler(23) 14

TABLOLAR DİZİMİ

Tablo 1: Kontrol grubu, prediyabet ve diyabetli bireylerin yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik tansiyon,diastolik tansiyon,menapoz yaşı karşılaştırılması 22
Tablo 2: Lomber vertebra kmy ile kontrol grubu,prediyabet ve diyabetli bireylerin yaş,VKİ,bel çevresi, sistolik tansiyon,diastolik tansiyon,menapoz yaşı karşılaştırılması..... 23
Tablo 3: Femur boynu KMY ile kontrol grubu, prediyabet ve diyabetli bireylerin yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, menopoz yaşı karşılaştırılması. 23
Tablo 4: Femur boynu KMY'ne göre normal, osteopenik ve osteoporotik bireylerin HbA1c, glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması. 24
Tablo 5: Lomber vertebra KMY'na göre normal, osteopenik ve osteoporotik bireylerde HbA1c, glukoz, HOMA-IR, insülin değerleri karşılaştırılması..... 24
Tablo 6: Sağlıklı, diyabetik, prediyabetik bireyler arasında HbA1c, HOMA-IR, insülin, glukoz değerlerinin karşılaştırılması 24
Tablo 7: Kontrol grubu,diyabetik,prediyabetik bireyler arasında üre,kreatin,ürikasit,sodyum,potasyum değerlerinin karşılaştırılması 25
Tablo 8: Lomber vertebraya göre kmy normal osteopenik ve osteoporotik olan bireylerde üre,kreatin,ürik asit,sodyum,potasyum değerlerinin karşılaştırılması 25
Tablo 9: Femur boynu kmyne göre normal osteopenik ve osteoporotik olan bireylerde üre,kreatin,ürik asit,sodyum,potasyum değerlerinin karşılaştırılması 25
Tablo 10: Femur boynu kmyna göre normal,osteopenik,osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması 26

Tablo 11: Kontrol grubu,prediyabetik ve diyabetik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması 26
Tablo 12: Lomber vertebraya göre sağlıklı,osteopenik ve osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması 27
Tablo 13: Femur boynu z skoruna göre kontrol grubu,osteopenik ve osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması. 27
Tablo 14: Kontrol grubu,prediyabetik ve diyabetik bireylerin lomber ve femur kmy değerleri ve frax skor karşılaştırması 28
Tablo 15: Demografik değerler ile vertebra ve femura göre,tskoru,zskoru, KMY,KMİ korelasyonu 28
Tablo 16: Laboratuar değerleri ile vertebraya ve femur boynuna göre tskoru,zskoru, KMY,KMİ korelasyonu 29
Tablo 17: Laboratuar değerleri ile vertebraya ve femur boynuna göre tskoru,zskoru, KMY,KMİ korelasyonu 30
Grafik 1: Vki ile lomber t skoru korelasyonu 30
Grafik 2: VKİ ile femur boynu t skoru korelasyonu 31
Grafik 3: femur t skoruna göre kontrol grubu, prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonu 31
Grafik 4: Lomber t skoruna göre kontrol,prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonu 32

GRAFİKLER

Grafik 1: Vki ile lomber t skoru korelasyonu 30
Grafik 2: VKİ ile femur boynu t skoru korelasyonu 31
Grafik 3: femur t skoruna göre kontrol grubu, prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonu 31
Grafik 4: Lomber t skoruna göre kontrol,prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonu 32

ÖZET

Amaç: Prediyabet, bozulmuş glukoz toleransı ile seyreden diyabet öncesi bir dönemdir. Diyabet ise kısmi ya da tamamen insülin eksikliği veya periferik dokularda insüline karşı gelişen direnç nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterizedir. Dolaşımda yüksek glikoz seviyeleriyle seyretmektedir ve beraberinde retinopati, nöropati, nefropati, inme ve miyokard enfarktüsü gibi çoğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu araştırmada, prediyabet ve diyabet hastalığı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne 01.08.2023-15.11.2023 tarihleri arasında başvuran 45-65 yaş arası prediyabetli, diyabetli ve normal postmenopozal kadın hastalar alındı. Hastaların boy, kilo, bel çevreleri ve tansiyonları ölçüldü. Sekonder osteoporoz sebepleri dışlanması açısından (RA, KBH, KKY, gelişimsel kalça problemi, nörolojik hastalıklar epilepsi, Parkinson gibi, çalışmaya alınmadı) ayrıntılı anamnezleri alındı. Hastaların hemogram, TSH, sT4, sT3, PTH, insülin, glukoz, AST, ALT, üre, kreatin, ürik asit, ALP, GGT, LDH, albumin, Sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, spot idrar protein/kreatin, Çift-enerji x-ışını absorptiometri (DEXA) sonuçları incelendi. Hastaların Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)skoru hesaplanarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 26.0 for Windows programı kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Pearson ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 68'i normal, 53'ü prediyabetli, 70'i diyabetliydi. Hastaların yaş ortalaması; normal 55,44±4,93, prediyabetli 55,28±4,45, diyabetli 56,57±4,69 idi. Lomber vertebra kemiği normal olanlarda vücud kitle indeksi (VKİ) yüksekti($p<0.02$). Femur boynu osteoporotik olanlarda ürik asit düzeyi yüksek saptandı($p<0.046$). Vertebra tskoru, kemik mineral yoğunluğu, kemik mineral indeksi ve femur boynu tskoru, kemik mineral yoğunluğu, kemik mineral indeksi ile yaş arasında negatif korelasyon görüldü (sırasıylap<,000, p<,00,p<0,04,p<,003,p<,002,p<,009). Lomber vertebra z skoruna göre VKİ ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon görüldü (p<,009 p<,046). Femur boynu kemik minarel yoğunluğu ve tskoruna göre ALP ile negatif korelasyon saptandı (p<,009, p<,010). Femur boynuna göre kemik mineral indeksi ile insülin arasında negatif korelasyon görüldü (p<,023).

Sonuç: Prediyabet ve diyabetin varlığı, normal bireylerle kıyaslandığında kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Postmenapozal kadınlarda

diyabet ve prediyabet varlığı kemik sağlığını etkilemediğini bulduk. Sadece VKİ> 28 ve üzeri olanlarda lomber kemik mineral yoğunluğu normal olan vaka sayısı daha fazla tespit ettik. Femur için obezitenin olması bir farklılık oluşturmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: DM, Prediyabet, Kemik Mineral Yoğunluğu, Osteoporoz

ABSTRACT

Purpose: Prediabetes is a pre-diabeticphasecharacterizedbyimpairedglucosetolerance. Diabetes, on theotherhand, is associatedwithelevatedglucoselevels in thecirculationandleadstovariousmicrovascularandmacrovascularcomplicationssuch as retinopathy, neuropathy, nephropathy, stroke, andmyocardialinfarction. Thisresearchaimstoevaluatetherelationshipbetweenprediabetes, diabetes, and bone mineral density.

MaterialsandMethods: Ourstudy is a prospectivecross-sectionalstudy. The participantsincluded women aged 45-65 withprediabetes, diabetes, and normal postmenopausal status who presented to the Internal Medicine Clinic of SBÜ Haseki Training and Research Hospital between 01.08.2023- 15.11.2023. Measurementsweretakenforheight, weight, waistcircumference, and bloodpressure. Detailed anamnesis was obtained to exclude secondary causes of osteoporosis (RA, CKD, Cushing'ssyndrome, developmental hip problems, neurological diseases such as epilepsya ndParkinson's, not included in thestudy). Hemogram, TSH, sT4, sT3, PTH, insulin, glucose, AST, ALT, urea, creatinine, uricacid, ALP, GGT, LDH, albumin, sodium, potassium, calcium, phosphorus, spot urine protein/creatinine, and DEXA resultswereexamined. FRAX scorewascalculatedandcomparedamongpatients. SPSS 26.0 for Windows wasused for statistical analysis. Categoricalvariableswereevaluatedusingthechi-square test. Mann-Whitney U test wasused for binarycomparisons. Numeric data were assessedusing Pearson and Spearmancorrelationtests.

Results:68% of thepatientswere normal, 53% wereprediabetic, and 70% had diabetes. Theaverageage of thepatientswas as follows: normal 55.44±4.93, prediabetic 55.28±4.45, diabetic 56.57±4.69. Inthosewith normal lumbarvertebrae, BMI washigh ($p<0.02$). Elevateduricacidlevelswerefound in those with osteoporotic femoralnecks ($p<0.046$).Therewas a negative correlation observed between vertebral T-score, bone mineral density, bone mineral index, andfemoralneck T-score, bone mineral density, bone mineral index, andage (respectively, $p<0.000$, $p<0.00$, $p<0.04$, $p<0.003$, $p<0.002$, $p<0.009$). Accordingtothelumbar vertebra Z-score, a positive correlation was observed between BMI and waistcircumference ($p<0.009$, $p<0.046$).Anegative correlation was detected between alkaline phosphatase (ALP) and femoralneck bone mineral densityand T-score ($p<0.009$, $p<0.010$). A negative correlation was alsoobserved between insulin and bone mineral indexrelative to the femoralneck ($p<0.023$)."

Conclusion: Forthe lumbar vertebra, it can be statedthat bone mineral density is normal in individuals withVKİ> 28 and above. Forthe femur, the presence of obesitydoes not create a significantdifference. The presence of prediabetes and diabetes did not result in a significantdifference in bone mineral densitycompared to normal individuals.

Keywords: DM, Prediabetes, Bone Mineral Density, Osteoporosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitusun kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Diyabetes mellitus, hayvan modelinde veya çocuklarda ve ergenlerde düşük turnoverli osteopeni ile ilişkili gibi görünmektedir. Birçok faktörün bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir, ancak çocuk yaş grubunda klinik belirtiler eksiktir. İnsüline bağımlı diyabetes mellitus olan her iki cinsiyetten yetişkin hastalar, periferik bölgelerde ölçüldüğünde, distal ön kol veya femoral boyun gibi, düşük kemik mineral yoğunluğuna sahiptir; diyabetik komplikasyonlar, nöropati ve mikroanjiopati, kemik kütlesindeki eksikliği vurgulayabilir gibi görünmektedir. Bu hastalarda osteopeni, muhtemelen mikrovasküler komplikasyonlardan kaynaklanan yüksek turnoverli bir kemik metabolizması durumuyla birlikte görülür. Diğer taraftan, insüline bağlı olmayan diyabetes mellitus olan ve özellikle kilolu kadınlar, normal veya hatta artmış kemik mineral yoğunluğuna sahiptir. Şu ana kadar, diyabetli hastalarda osteoporotik kırıkların artmış bir insidansı için ikna edici bir kanıt henüz bulunmamaktadır(1).

Kemik iliği vasküler bozulması ve artan yağlanma, tip 2 diyabetle çeşitli komplikasyonlarla bağlantılıdır. Bu komplikasyonlara ek olarak, tip 2 diyabetli hastalarda artan yağlanma nedeniyle hem osteoblast hem de osteoklast fonksiyonlarını etkileyen hatalı mineralizasyondan kaynaklanan ek komplikasyonların gelişmesiyle kemik kırık riskinde artma vardır(2).

Diyabet hastalarında kırık riskini artıran diğer faktörler ise artmış oksidatif stres, inflamasyon, hipoglisemi ve antidiyabetik ilaçlardır. Amerika'da Yingke Xu & QingWu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal glukoz regülasyonu olanlarda osteopeni prevalansı stabil seyrederken, tip 2 diyabetli kadınlarda düzeltilmiş osteopeni prevalansında doğrusal artış saptanmıştır(3).

Prediyabette kemik mineral yoğunluğu ile prediyabet arasındaki ilişki için çelişkili sonuçlar vardır. Chi Chen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada prediyabet ve normal glukoz regülasyonu olan 40 yaş üstü yetişkinlerde kemik mineral yoğunluğunda düşüş eğilimi olup, prediyabetli popülasyonlar nispeten daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna maruz kalabilir; ancak daha yüksek kırık prevalansı vardır, şeklinde sonuçlanmıştır.

Prediyabet döneminde hiperinsülinemiye ikincil, kemik mineral yoğunluğunda artış olduğu söylenen karşıt görüşler de vardır. Prediyabet ve Tip 2 diyabet, osteopeni ve osteoporoz eğiliminde artış olduğunu göstermektedir. Osteoporoz sonucunda bireyde oluşabilecek kırık ve bunların diyabetli bireydeki zararları göz önüne alınarak, diyabetli bireylerde kemik sağlığının kapsamlı

değerlendirilmesi gerekmektedir. Amacımız; Diyabetik ve Prediyabetik bireylerde osteopeni-osteoporoz varlığını değerlendirmek(4).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabet, kısmi ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin duyarlılığına karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Kan şekerinin yüksekliği uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle, diyabetin tanısı, tedavisi ve takibi önemlidir. İyi kontrol edilen diyabet, komplikasyon riskini azaltabilir ve yaşam kalitesini artırabilir(5).

2.1.2. Diyabetin Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1980 yılında diyabeti insülin bağımlı tip 1 ve insülin bağımsız tip 2 olarak ikiye ayırmıştır. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), diyabetle mücadele, tedavi, eğitim gibi misyonları üstlenmiş dünya genelinde önemli bir kaynak olup 1999 yılında diyabeti insülin bağımlı olan (tip 1), insülin bağımsız olan (tip 2), gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet tipleri olarak kabaca dört ana gruba ayırmıştır. 2019 yılında WHO, diyabetin hibrit formları (erişkinde yavaş gelişen immün aracılı diyabet, ketoza meyilli tip 2 diyabet, sınıflanmamış diyabet olarak iki başlık daha eklemiştir. Şu anda da WHO ve ADA tarafından genel kabul bu şekildedir.

Tip 1 DM: Pankreasın beta adacık hücresi hasarı sonucu mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. Bu hastalarda beta hücre harabiyeti % 90 otoimmün iken % 10 luk kesimde beta hücre hasarı idiopatik olup nedeni gösterilememektedir.

Tip 2 DM: Dokularda hücre reseptör düzeyinde insülin direncinin gelişmesi ve ilerleyici insülin salınım bozukluğu ile karakterizedir. Patogenezinde, obezite, inkretin salınımında bozukluk, insülin direnci suçlanmaktadır.

Gestasyonel DM: Gebeliğin 3. trimestrinde ortaya çıkan kan şekeri yüksekliğinin, gebeliğin son bulmasıyla normale gelmesidir. Gebelikte artan kortizol, östrojen hormonlarının insülin direncine sebep olması sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik yatkınlık, gestasyonel diyabeti kolaylaştırmaktadır.

Spesifik Diyabet Tipleri: Monojenik diyabet sendromları, beta hücre fonksiyonunda bozulmaya sebep olan monojenik gen defekti ile görülmekte olup diyabetlilerin %

5'inden daha azını oluşturmaktadır. Yeterli insülin olmasına rağmen insülin sekresyon mekanizmasında sorun vardır. Erken yaşta görülen erişkin tipi diyabet (MODY) olarak da bilinir.

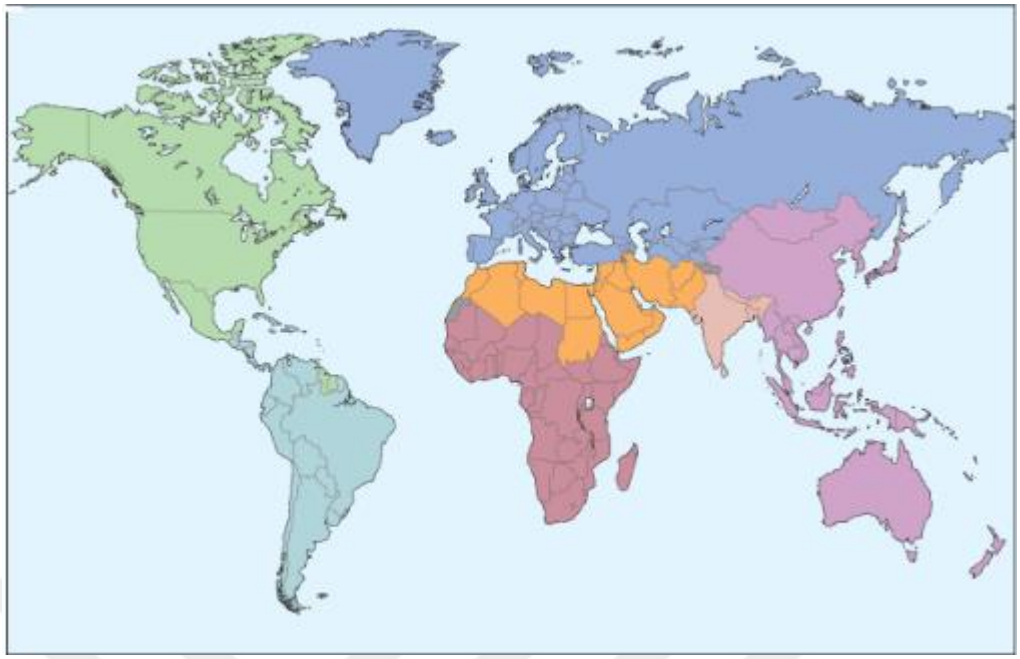
Ekzokrin pankreas hastalıkları ve diğer hastalıkların bir sonucu olarak diyabet görülebilmektedir. Kronik pankreatit, pankreasın cerrahi işlemleri, pankreas duktal adenokarsinom ve diğer maligniteleri, hemokromatoz, kistik fibroz gibi pankreas hastalıkların sonucu olarak görülür. Endokrin hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlara bağlı, kimyasal nedenler, diyabetle seyreden genetik sendromların sonucunda diyabet görülmektedir(5).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde yaklaşık 530 milyon yetişkini etkilediği tahmin edilen diyabet, 20 ile 79 yaş arasındaki yetişkinler arasında % 10,5 yaygınlığa sahiptir (6,7). Tip 2 diyabet, dünya genelinde tanı konulan diyabet vakalarının yaklaşık % 98'ini oluşturur; ancak bu oran ülkeler arasında geniş bir şekilde değişmektedir (8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Görüşmesi Anketi'nin (2016 ve 2017) verilerinin analizi, tanı konmuş tip 2 diyabetin yetişkinler arasında %8,5 yaygınlığına işaret etmektedir (9). Diğer ulusal veri tabanları, örneğin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Diyabet Gözetim Sistemi, 2022 yılında tanı konmuş diyabetin yetişkinler arasında yaklaşık %11,3 yaygınlığını raporlamıştır (37,3 milyon insan; tanı konmuş diyabeti bulunan 28.7 milyon kişi, tahmini 8.5 milyon kişi tanısı konmamıştır ve bunların %95'i tip 2 diyabetlidir) (10,11).

Çocukluk çağı obezitesindeki belirgin artış nedeniyle, diyabetin yaygınlığının önemli ölçüde artmaya devam edeceği endişesi bulunmaktadır. Küresel veriler, 1990 ile 2019 yılları arasında 15 ile 39 yaş arasındaki gençler ve genç yetişkinlerde (15 ile 39 yaş) tip 2 diyabetin dünya genelindeki insidans oranının 100,000 nüfus başına 117'den 183'e çıktığını göstermektedir (12).

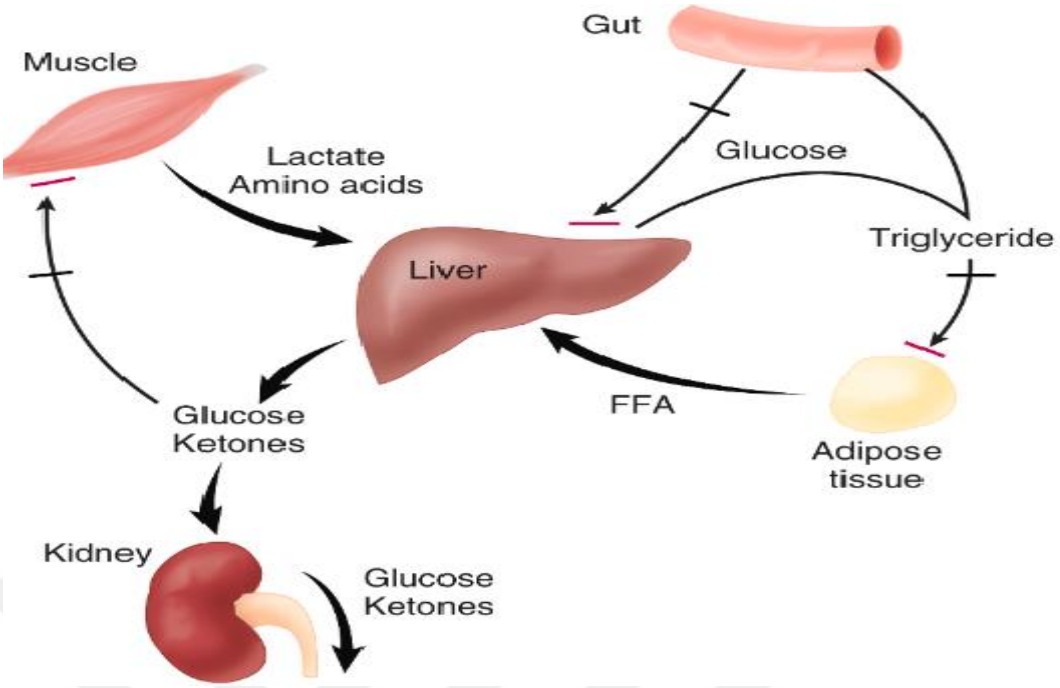


	2045	2030	2019
World	9.6%	9.2%	8.3%
Middle East and North Africa	13.9%	13.3%	12.2%
North America and Caribbean	13.0%	12.3%	11.1%
Western Pacific	12.8%	12.4%	11.4%
South Asia	12.6%	12.2%	11.3%
South and Central America	9.9%	9.5%	8.5%
Europe	7.8%	7.3%	6.3%
Africa	5.2%	5.1%	4.7%

Şekil 1: Yetişkinlerde şuanki ve tahmini bölgelere göre diyabet varlığı (2019–2045)(13)

2.1.4. Tip2 DM Etyopatogenezi

TİP 2 Diyabetin patolojisinde birden fazla faktör suçlanmaktadır. Hastalık değişen derecede insülin direnci, insülin salınımının bozulması ile ortaya çıkmaktadır. İnsülin direncinin altında yatan neden ise ağırlıklı olarak aşırı yeme, sedanter yaşam tarzı ve bunun sonucunda ortaya çıkan aşırı kilo ve obezite ile ilgili "çevresel" faktörlere bağlanır. İleri yaş ve genetiğin daha az belirgin katkıları vardır.



Şekil 2: İnsülin eksikliğinin vücud glukoz metabolizması ile ilişkisi(14)

Bozulmuş insülin sekresyonu: Hatalı insülin salgılanması büyük ölçüde genetik etkiler ve anne karnında fetal dönemde beta hücre kütle ve işlevinin programlanmasının bir sonucudur. Ayrıca, hipergliseminin kendisi pankreasda beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini arttırır. Hipergliseminin pankreasta oluşturduğu bu etki glukotoksisite olarak tanımlanmaktadır. Hipergliseminin devamı pankreasta glukotoksisiteyi artırarak kısır bir döngüye sebep olmaktadır.

Bozulmuş insülin işleme: Normal insülin üretimi, insülinin proinsülin'den ayrılmasını içerir; Salgılanan insülinin yüzde 10 ila 15'i proinsülin ve onun dönüşüm ara ürünleridir. Buna karşılık, tip 2 diyabette proinsülin olan immünoreaktif insülinin oranı, bazal durumda önemli ölçüde artmaktadır (> yüzde 40) . Diyabetli ve diyabetsiz bireyler arasındaki fark, arginin veya glukagonla uyarımdan sonra daha da belirgin hale gelir.Proinsülin sekresyonundaki artışın obezite derecesi eşleştirildikten sonra da devam etmesi, bunun yalnızca obezitenin insülin direncinin dayattığı artan salgı talebine yanıt olmadığını ve beta hücre fonksiyon bozukluğunu temsil ettiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, tip 2 diyabette beta hücrelerinde proinsülinin insüline dönüştürülmesi işleminin bozulduğunu veya granüllerin daha fazla proinsülin salgılayacak uygun şekilde olgunlaşması için yeterli zamanın olmadığını göstermektedir.

Bozulmuş insülin salgısı: Pankreasın β hücrelerinde yeterli miktarda insülin üretilememesi, β hücre fonksiyonunda bozulma, β hücre kütlesinin azalması ile

karakterizedir. Tip 2 diyabette ilk tanı konulduğu zaman β hücre fonksiyonlarının %50'sinden fazlasında işlev kaybı vardır. Ancak bireylerde %50 oranında pankreasın operasyon ile alınması hiperglisemiye sebep olmaz. Yapılan çalışmalar tip 2 diyabet başlangıcında beta hücre disfonksiyonunu göstermektedir. Pankreastaki insülinin pulsatil salınımında bozulma, pankreastaki insülin reseptörlerinde azalma beta hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Görünen hücrelerde amiloid birikimi disfonksiyona katkıda bulunmaktadır.

İnsülin direnci: İnsülinin etkisine direnç kas, yağ doku ve karaciğerde anormal olarak görülür. Özellikle abdominal yağlanma ve obezite ile ilişkilidir. Vücut, insülin direncine karşı normal kan seviyelerini korumak için hiperinsülinemiyi uyarır. Bu durum zamanla pankreasın yorulmasına ve yeterli insülin üretememesine sebep olur. Sonuçta kan şekerinde yükselme görülür.

Genetik: Bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski bir ebeveynde tip 2 diyabetin olması %40, iki ebeveynde hastalığın olması %70 olarak artırmaktadır. Hastalığın ikinci derece akrabalarda olması bireyde ortaya çıkma sıklığını 3 kat olmayanlara göre artırmaktadır. Monozigot ikizlerde %70, dizigot ikizlerde %20-30 arasında görülme sıklığı saptanmıştır.

Tek gen mutasyonu: Monogenik mutasyonlar en az 11 genin mutasyonu ile ilişkili otozomal dominant erişkin tipi diyabet içermektedir. Glukoz uyarısında işlev gören glukokinaz enziminde mutasyonla ilişkilidir. Beta hücrelerinde insülin salınımını uyarabilmek için normalden çok daha yüksek kan şekeri seviyelerine ihtiyaç vardır.

Poligenik risk faktörü: Tip 2 diyabetin yaygın formları muhtemelen poligeniktir ve birçok karmaşık genler ile çevresel faktörlerin etkileşimini oluşturur.Genetik bozukluğun kalıtımının %15'ten azını açıklayan 100'den fazla genetik risk lokusu bulunmaktadır. Şu zamana kadar bilinen en güçlü etki büyüklüğüne sahip gen (diyabet için oran, 1.4) TCF7L2'dir ki bu, çoğu diğer tanınan gen varyantı gibi azalmış insulin salınımı ile ilişkilidir.İnsülin direnci ile ilişkilendirilen daha az sayıda gen varyantı arasında peroksizom proliferatör-aktive edilmiş reseptör γ (oran, 1.2) ve insulin reseptör substrat 1'i kodlayan genler (oran, 1.1) bulunmaktadır.

TİP 2 DM için risk faktörleri:Tip 2 diyabetli bireylerin neredeyse %90'ı fazla kilolu veya obezdir ve aşırı kilolu veya obezite, özellikle genç veya orta yaşlı bireyler için tip 2 diyabetin tek en önemli klinik belirleyicisidir. Örneğin, VKİ 35 kg/m2 veya daha fazla olan kadınlar, VKİ'si 22 kg/m2'den az olan kadınlara kıyasla diyabet görülme olasılığında 90 kat daha yüksek bir risk taşır.Kişilerde özellikle abdominal yağlanma önemli belirleyici faktördür.Karın obezitesi, proinflamatuar sitokinlerin daha yüksek salgılanması, adiponektinsalgısının daha düşük olması ve insülin direncine ve β-hücre başarısızlığına katkıda bulunan serbest yağ asitlerinin üretilmesi ile ilişkilidir.Yine bir diğer faktör sigara içmek, tip 2 diyabet gelişme riskini

artırır.Özellikle günlük alınan sigara miktarı arttıkça tip 2 dm görülme riski artmaktadır.(14)

2.1.5. Tanı

Hastalığa ilişkin semptom veya şüpheli durum varlığında, bireylerden açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu, OGTT sonrası 2. saatteki kan şekeri düzeyi ve HbA1c düzeyleri değerlendirilerek tanı konulabilmektedir. Yapılan tetkikler, tanı kriterlerini sağlamayıp ara da bir değer olduğu zaman bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, prediyabet olarak değerlendirilmektedir.

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%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. "Aşikar DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole BAG", "İzole BGT" ve "BAG + BGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Şekil 3: Dm tanı kriterleri(5)

Hastanın rastgele kan şekeri 200 ve üzerinde olup açlık semptomlarının olması diyabet tanısını koydurur. Hastanın belirgin diyabet semptomları, poliüri, polidipsi, polifaji gibi olmayıp tanı için 2 kez (farklı 2 günde) tarama testinin anormal sonuçlanması gerekir. Eğer başlangıçta 2 ayrı tarama testi yapılmış ve birbirini desteklemezse, eşik değerin üstündeki sonuç tekrarlanarak, ona göre 2. sonuçla birlikte tanı konulur.

HbA1c, yapılan prognostik çalışmalar ve kanıtlar sonrası 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilerek referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi, kalibrasyonunun yapılması şartıyla, hbA1C'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir. HbA1C, açlık gerektirmemesi, OGTT gibi ve kısa sürede az değişkenlik göstermesi gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak, orak hücreli anemi, gebelik, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, hemodiyaliz, yakın zamanda kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması, eritropoetin tedavisi, HIV

tedavisi gibi durumlarda HbA1c düzeyleri yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, bu hastalarda yalnızca plazma glukoz (PG) sonuçlarına göre diyabet tanısı konulmalıdır.

Prediyabet: Diyabet tanı kriterlerini sağlamayan arada değerleri olan hastalar, prediyabet olarak tanımlanır. Buna göre, HbA1c düzeyi 5,7 ile 6,5 arasındaki bireyler, bağlı başka bir test olması durumunda prediyabet olarak değerlendirilir. Bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından daha riskli olmaları sebebiyle takip edilmeleri gerekmektedir.

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz ile "mg/dl" olarak ölçülür.
IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu.

Şekil 4: 50 mg , 75 mg, 100 mglık OGTT kriterleri (5)

50 gram OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi): Herhangi bir saatte 50 gram glukoz içeren sıvı tüketilmesi sonrasında 1. saatteki kan şekerinin 140 mg/dL üzerinde olması durumunda, ikinci aşamaya geçilmelidir.

100 gram OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi): 3 aşamalı olarak değerlendirilen bu testte en az 2 anormal bulgu, tanı koydurur.

75 gram OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi): Bazal açlık kan şekeri ölçümünden sonra 75 gram glukoz yüklemesi sonrasında 1. ve 2. saatteki kan şekerinin değerlendirilmesi yapılarak, tek bir anormallik tanı koydurur.(5)

2.1.6. Tedavi

Biguanidler: Bu sınıfta metformin yer almaktadır. Metformin, etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı yoldan aktive etmek ve kısmi olarak da

mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe etmek suretiyle etki gösterdiği kabul edilmektedir. Tip 2 diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I (mitochondrialrespiratorychaincomplex I)'in geçici inhibisyonunu sağlayarak lipid ve kolesterol sentezini baskılar. Buna karşılık, kaslarda glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırdığı, dolayısıyla insülin direncini azalttığı yönündeki görüşler hala tartışmalıdır.

Metformin, besinlerin bağırsaktan emilimini azaltarak ve muhtemel gis yan etkilerine bağlı iştahsızlık yaparak etki göstermektedir. Ayrıca, kiloya nötr ya da kilo verdirici etki sağlaması, beraberinde hipoglisemi ihtimalinin düşük olması önemli avantajlarından biridir. Son yıllarda mikrobiyota üzerine de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. UKPDS verilerinde de kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir. Uzun zamandan beri tedavide kullanılan, maliyeti düşük, uzun zamandan beri klinik tecrübesi olan bir ajandır. Prediyabet tedavisinde de yeri vardır.

İnsülin Salgılatıcı İlaçlar: Bu grupta sülfonilüre ve glinid grubu ilaçlar yer almaktadır. Etki mekanizması, pankreastaki beta hücreleri üzerinde k atp kanallarına glukozdan bağımsız etki ederek insülin salınımını artırmaktadırlar. Glinidlerin etki süresi, sülfonilürelere göre daha kısadır. Sülfonilürelerin mikrovasküler komplikasyonları azalttığı UKPDS ve ADVANCE çalışmalarında gösterilmiştir. Hücrelerin miyokard iskemisine hazırlanma mekanizmasını bozduğu öne sürülmekte olup gliklazid ile yapılan çalışmalarda bu durumun kliniğe yansıması saptanmamıştır. Uzun zamandan beri kullanılması ve maliyetinin düşük olması avantajları arasındadır. En korkulan komplikasyonu ise hipoglisemidir.

Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar:PPARγ reseptörleri üzerinde etki ederek periferik dokularda glukoz outputunu artırıp, hepatik glukoz çıkışını azaltırlar. Böylece periferik dokularda insülin direncini azaltır, insüline duyarlılığı artırırlar. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu sağlayarak etki gösterirler. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Nash) hastalığında tedavide yararlı etkileri gösterilmiştir. HDL kolesterol artırıcı, trigliserid kolesterolü düşürücü etkisi vardır. PROACTIVE çalışmasında sekonder kardiyovasküler olay ve inme riskini azalttığı kanıtlanmıştır. Ülkemizde bu gruba ait pioglitazon yer almaktadır.

Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar:İntestinal alfa glukozidaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek polisakkaritlerin degradasyonunu azaltıp, karbonhidratların sindirimini yavaşlatıp emilimini geciktirirler. Bu sayede tokluk kan şekerini düşürürler. Günde 3 kez kullanım gereği, glisemi düşürücü etkisi az olması, gis yan etkileri nedeniyle hasta uyumsuzluğunun olması kullanımını zorlaştırmaktadır.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri:GLP1 reseptörlerini uyararak pankreasın glukoza duyarlılığını artırır, glukagon salınımını baskılar ve gastrik

boşalmayı geciktirerek doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoza bağımlı sağladıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Exenatide GLP1 analogu grubun diğer üyeleri GLP1 agonisti yapısındadır. Kilo verdirici etkisi vardır. Liraglutid ve semaglutid obezite tedavisinde diyabetten bağımsız endikasyon almıştır.

Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri:İnkreitin artırıcı bu ilaçlar, inkreitini parçalayan DPP4 enzimini inhibe ederek GLP1 ve GIP düzeylerini artırarak glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırır, glukagon seviyesini düşürerek post prandiyal hiperglisemiyi düşürür ve glukagon seviyesini azaltır. Hipoglisemi yapmazlar. Metformin ve sülfonilürelere göre daha maliyetli ilaçlardır.

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri: Renal proksimal tübüllerde SGLT2 inhibisyonu yaparak glukozun geri emilimini engelleyip idrar ile atılımını sağlar. İnsülinden bağımsız etki gösterdikleri için diyabetin her aşamasında tercih edilebilirler. Hipoglisemi etkisi düşük, kilo verdirici, kan basıncını düşürücü, ürik asit ve albüminüriyi azaltıcı etkisi ile avantajlıdır. Fakat diğer ilaçlara göre maliyeti fazladır(5).

İnsülin tedavisi: İnsülin tedavisi, tip 2 diyabeti olan bireylerde herhangi bir aşamada düşünülebilir, ancak genellikle diğer tedaviler başarısız olduğunda kullanılır. Zira ilerleyici pankreatik β-hücre hasarı, insülin salınımını giderek azalttığından, tip 2 diyabeti olan birçok kişi, eğer diğer tedaviler etkili olmazsa, sonunda yeterli glisemik kontrolü elde etmek ve sürdürmek için insülin tedavisine ihtiyaç duyabilir. Ayrıca, yeni tanı almış tip 2 diyabetli bireylerde HbA1c %9.0 (75 mmol/mol) veya daha yüksekse ve semptomatik hiperglisemi (poliüri, polidipsi ve kilo kaybı) varsa, kısa süreliğine (2 hafta ila 3 ay arası) yoğun insülin tedavisi faydalı olabilir. İnsülin aynı zamanda kritik durumda olan veya hastanede yatan hiperglisemik hastalarda yeterli glisemik kontrolü sürdürmek için sıkça önerilir(14).

2.1.7. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır. Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda ateroskleroz daha erken zamanda ortaya çıkar ve yaygın ve geniş segmenter tutulumludur. Akut miyokard enfarktüsü, inme, geçici iskemik atak, stabil veya unstabil anjina, koroner ya da diğe rarteryal revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı ASKVH olarak kabul edilmektedir. Diyabetik bireylerin ASKVH açısıdan taranması ve koruyucu önlemlerin alınması hastaların yaşam kalitesini ve yaşam ömrünü önemli ölçüde artırmaktadır. Diyabetik bireyler yılda en az bir kez kardiyovasküler risk faktörleri açısından bunlar dislipidemi, ht, obezite, sigara, ailede erken yaşta KAH, albüminüri taraması önerilmektedir.

Mikrovasküler Komplikasyonlar;

Retinopati: Diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonu olup diyabet süresi ve regülasyonu ile ilişkilidir. Ht, dislipidemi, diyabete bağlı nöropati, nefropati gelişimi retinopati açısından risk oluşturmaktadır. Tip 1 dmlilerde 10 yaş üzerinde tanıdan 3-5 yıl sonra taramaya başlanmalıdır. Tanıdan 15-20 yıl sonra farklı derecelerde retinopati görülmektedir. Tip 2 dmlilerde tanı anından itibaren retinopati taramasına başlanmalıdır. Diyabetik retinopati proliferatif ve nonproliferatif diye klinik olarak 2'ye ayrılır. Non-proliferatif evre: mikroanevrizma, eksüda, fokal kanama odakları ile seyreder. Proliferatif evre: preretinal neovaskülarizasyon vardır. Retina ve kan bariyerinin bozulması sonucu nöral retinaya sıvı sızıntısı sonucu maküladа ödem gelişir. Maküla ödemi retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir. Proliferatif retinopatiye bağlı retina dekolmanı, neovaskülarizasyon ile ilişkili glokom ve maküla ödemi diyabetik hastalarda önemli körlük sebebidir.

Nefropati: Günlük idrarda 30 mg/gün üzerinde albümin varlığı ya da diyabetin varlığı ile berabere gfr kaybının olması olarak değerlendirilmektedir. 3-6 ay arasında 3 idrar numunesinden en az 2'sinde anormal sonuç olması albüminüri olarak değerlendirilir. Tip 2 dmlilerde tanı anından itibaren başlanarak yılda 1 kez, tip 1 dmlilerde tanıdan 5 yıl sonra taranmalıdır.

Nöropati: Diyabetin sık görülen komplikasyonlarındandır. Sinir sisteminin farklı bölgelerini tutabilir. En sık distal simetrik polinöropati şeklinde görülür. Nöropati ile beraber, infeksiyonlar, iskeminin varlığı amputasyonların en sık sebebidir. Tip 1 dmli hastalar 5 yıldan sonra başlanarak, tip 2 dmliler tanı ile yılda bir kez taranmalıdır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları gelişen bireyler otonom nöropati açısından değerlendirilmelidir.

Diyabetik Nöropatilerin Sınıflaması:

1. Simetrik Diyabetik Nöropati
    - Distal simetrik sensorial nöropati
    - Diyabetik küçük lif nöropatisi
    - Diyabetik otonom nöropati
    - Diyabetin tedavi ile uyarılmış nöropatisi
2. Asimetrik veya Fokal Diyabetik Nöropati
    - Kranial nöropati
    - Turunkal radikülopati
    - Radikülopleksus nöropatisi

Diyabetik nöropatinin klinik semptomları heterojen olup çok çeşitlidir. El ve ayaklarda distalden başlayarak simetrik eldiven çorap tarzı tutulum tipiktir. Hafif bir temasda hipersensitivite, yüzeyel yanma, batma hissi, zonklayıcı ağrı, derinde kemiklerde hissedilen ağrı, geceleri sıkıntılı, huzursuzluk verici halin olması eşlik

edebilir. Küçük lif fonksiyonu ile sıcak soğuk hissi, iğne batma hissi değerlendirilir. Geniş lif fonksiyonunda vibrasyon duyusu algısı değerlendirilir. Hastalara 10 gramlık monoflaman testi yapılmalıdır. Diyabetik ayak sorunları ayak enfeksiyonları ile beraber nöropati ve periferik arter hastalığı ile ilişkili olarak diyabetli bireylerde görülme sıklığı artmaktadır(5).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Tanımı ve Önemi

Kemiğin iç yapısı, metabolizmasındaki yapım ve yıkım dengesinin bozulması, kemik kütlesinin azalması sonucu kemiğin kırılabilirliğinin ve kırılma eğiliminin artması ile seyreden ilerleyici bir kemik hastalığıdır (15). Osteoporoz, çağımızda artan yaşam ömrü ile beraber önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır(16). Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de artan yaşam ömrü ile beraber önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. 2010 yılında Türkiye'de yapılan FRAKTÜRK çalışmasına göre 50 yaş üzerindeki bireylerde osteopeni görülme sıklığı %50, osteoporoz sıklığı %25'tir(17).

2010 senesinde kalça fraktürünün Türkiye toplumunda 50-64 yaş arası kişilerde toplam 24.000/yıl olduğu ve %73'ünün kadınların oluşturduğu, daha çok 75 yaşlarından sonra meydana geldiği görülmüştür. Türkiye'de 2010 senesinde beklenen nüfus 75,7 milyon iken, 2035 senesinde nüfusun %23'lük artışı ile 92.9 milyona, 2050 senesinde ise 100 milyona ulaşacağı beklenmektedir(18). Bu artışın yaşlı nüfusa yansıması ise 85 yaş ve üzerindeki bireyler için her iki cinste 9 kattan fazla olacağı, 70 yaş üzeri bireyler için %13, 50 yaş ve üzeri için ise %38 artacağı hesaplanmaktadır (19).

Osteoporoz varlığı ile kırık riski oluşturmaktadır. Fraktür görülmesi, osteoporozun önemli bir komplikasyonudur. Sekonder sağlık problemleri oluşturabilmekte ve bazen ölümcül seyretmektedir. Hastalık fraktür gelişene kadar sessiz seyreder. Küçük bir travma sonucu ya da travma olmadan fraktür gelişebilmektedir (20,21). Ciddi kalça fraktürü gelişen bireyler 1 sene sonra yürüyemeyebilirler. Bu hastalarda 2 sene içinde mortalite oranı %12-20'dir(22). Menapoz ile beraber kadınlarda kemik kaybı giderek artmaktadır. Kadınlar erkeklere göre osteoporoz için daha fazla risk altındadırlar. Bununla birlikte erkeklerde de osteoporoz sayısı gittikçe artmaktadır. Genç erkeklerde osteoporoz akla pek gelmemektedir. Bu sebeple hastalar fraktür ile tanı alınca tedavisi önlemesi güçleşmektedir. Hastalığın farkındalığı ile detaylı muayene ve anamnez erken tanı için önemlidir (23).

Kemik yapısı, hareketli bir organ olup devamlı yapım ve yıkım dengesi halindedir. Kemik kütlesi, anne rahminden başlayıp ergenlik dönemine kadar

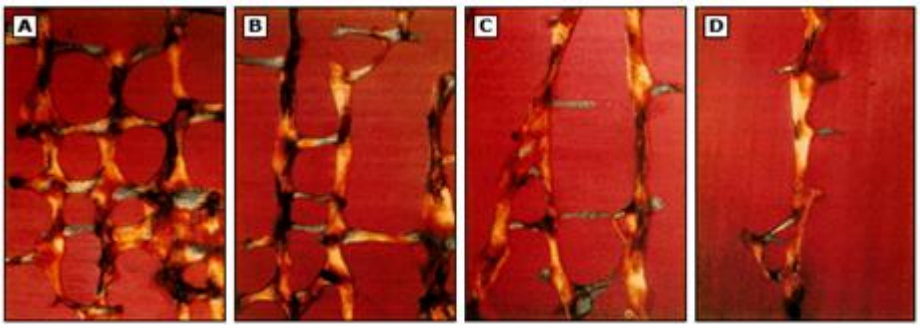
oluşmaya devam eder. Kemiğin maksimum kütleye (doruk kemik kütlesi) ulaşması kadınlarda puberteden sonra 12-13 yaşlarında, erkeklerde ise 16-17 yaşlarında tamamlanır. Maksimum kemik kütlesi en çok genetik faktörlerin etkisiyle oluşmakta, bununla birlikte büyüme sağlığı, beslenme, cinsiyet, fiziksel aktivite de etkilemektedir. 20-30 lu yaşlara kadar doruk kemik kütlesi korunarak devam eder. Kadınlarda menopozla birlikte, her iki cinste yaşla kemik kaybı giderek artar. Kemik kaybı, yapımdan daha fazla olduğu zaman kemik kütlesi azalarak osteoporoz gelişir(15,24,25).

2.2.2. Sınıflama

Kemik metabolizmasını etkileyen faktörlerle ilişkili olarak primer ve sekonder olarak ayrılabilir.

Primer osteoporoz:

- Tip 1 (İnvolüsyonel) osteoporoz: Endojen östrojen azlığına bağlı trabeküler kemik kaybı ile karakterizedir ve postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.
- Tip 2 (İnvolüsyonel) osteoporoz: Hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybının olduğu yaşa bağlı osteoporozdur.



Şekil 5: Trabeküler kemik yapısında yaşa bağlı değişiklikler(26)

Sekonder osteoporoz, çeşitli ilaçların kullanımına bağlı ve bazı hastalıklarla ilişkili olarak görülen bir durumdur(15,27). Bu sınıflamanın dışında juvenil, premenopozal, lokalize, gebelik, idiopatik osteoporoz gibi tipler de bulunmaktadır (23).

2.2.3. Klinik Değerlendirilme

Osteoporozun fraktür olmadıkça herhangi bir klinik belirtisi yoktur. Bu durum, semptomları olmadığı için birçok bireyin osteoporoz olmadığını zannettirir. Daha çok yaygın kalça, ayak gibi ağrıların olması osteoporoz olarak zannedilir. Oysa osteoporoz fraktürle beraber ağrı yapar. Kemik deformitesi ve fraktürü olmaksızın yaygın ağrı osteomalazide beklenen bir durumdur.

Osteoporozun en önemli klinik bulgusu frajilite kırıklarıdır. Frajilite kırığı genellikle normal şartlarda kırılma oluşturmayacak kadar düşük seviyede, düşük enerjili travma sonucu meydana gelen kırıklardır. WHO'ya göre bu mekanik güç genellikle ayakta durma pozisyonundan veya daha düşük bir mesafeden düşme durumunu içerir (28).

Vertebral kırıklar: Osteoporozun en yaygın klinik bulgusu olup çoğunlukla semptomsuzdur. Radyolojik görüntülemelerde saptanır. Semptomatik olduğu zaman boy kısalması ile birlikte olup vertebral kompresyon kırığı şeklindedir.

Kalça kırıkları: Osteoporozda oldukça yaygındır. 80 yaş üzeri kadınların yaklaşık %20'sini, erkeklerin %5'ini etkileyebilmektedir. Bunun dışında distal radius kırıkları olabilir. Menopozdan sonra kadınlarda daha sıktır. Kalça kırıkları ise yaşla orantılı olarak ekspansiyonel olarak artar(29).



Şekil 6: Kırık Yaratan Çevresel ve Tıbbi Faktörler(23)

2.2.4. Tanısı ve Kırık Riski Değerlendirilmesi

Özellikle vertebra, el bileği, humerus, kosta, kalça bölgelerinde frajilite kırığı tespiti veya kemik mineral yoğunluğu ölçümüne dayanarak herhangi bir bölgede T skoru $\leq 2,5$

standart sapma olmasıyla osteoporoz tanısı konulmaktadır. Ayrıca postmenapozal kadınlarda Ulusal Kemik Sağlığı Komitesi önerisine göre yüksek kırık riski olan kişilerde klinik osteoporoz tanısı konulabilir. Burada FRAX 10 yıllık major osteoporoz kırık riskinin ön kol, vertebra, proksimal humerus veya kalçaya göre

≥%20 olması veya kalça kırığı olasılığının ≥%3 olması ile tanı konulabilmektedir(15,30).

Frajilite kırığı: Ayakta durma yüksekliğinden veya daha düşük mesafeden düşme veya kendiliğinden kaynaklanan kırıklara denir. Normalde kırılmayla sonuçlanmayacak mekanik kuvvetlerden kaynaklanır. Kemik mineral yoğunluğunun azalması frajilite kırıkları için önemli bir risk faktörüdür. Frajilite kırığı en yaygın görülen yerler vertebra, el bileği ve kalça kemiğidir. Humerus, kosta ve pelviste de görülebilir. Eller, kafatası, servikal omurga, ayaklar ve ayak bilekleri gibi bazı iskelet bölgeleri, frajilite kırıklarıyla ilişkilendirilmez. Yine, tekrarlayan yaralanmalardan kaynaklanan stres kırıkları da frajilite kırıkları olarak kabul edilmez (15,31).

Frajilite kırığı olmadığı zaman DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümüne göre değerlendirilerek osteoporoz teşhisi konulması WHO tarafından belirlenmiş bir standarttır (15,31).

T skoru: Hastaların kemik mineral yoğunluğu değerlerinin aynı cinsiyetteki genç yetişkinlerdeki kemik mineral yoğunluğu değerlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu göstermektedir.

≤-2,5 T skoru: Genç yetişkin kişilerin ortalama KMY'nin 2,5 standart sapma veya daha fazla altında olması, KMY düşüklüğünün diğer nedenleri dışlandıktan sonra osteoporoz olarak tanımlanır.

-1, -2,5 T skoru: Genç yetişkin kişilerin ortalama KMY'nin 1 ile 2,5 standart sapma altında olması osteopeni olarak tanımlanır.

-1 ≥ T skoru: Genç yetişkin kişilerin ortalama KMY'nin 1 standart sapma içinde olması normal KMY olarak kabul edilir.

T-skorları ≤-2.5 olan bireyler kırık riski açısından en yüksek risk altındadır. Fakat, -1 ile -2.5 arasında T-skoruna sahip hastalarda daha fazla kırık meydana gelir, çünkü bu kategoride çok daha fazla hasta bulunmaktadır(32).

Z-Skoru — Z-skoru, hastanın kemik mineral yoğunluğunu yaşına denk nüfusla karşılaştırır. -2 veya daha düşük bir Z-skoru, yaşa uygun beklenen aralığın altında kabul edilir. Bu yüzden, ortalamanın 2 SD altındaki Z-skoru değerlerinin varlığı, osteoporosa katkıda bulunabilen eşlik eden sorunlar (örneğin, steroid tedavisi veya alkolizm gibi) için dikkatli bir incelemeyi gerektirmelidir.

Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş ve üzeri erkekler için ISCD (uluslararası klinik dansitometre cemiyeti), WHO kriterlerinin postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş ve üzeri erkeklerde kullanılması gerektiğini önerir.

Premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkekler için ISCD, WHO kriterlerinin 50 yaşın altındaki premenopozal kadınlar veya erkeklerde kullanılmamasını önerir,

çünkü KMY ile fraktür riski arasındaki ilişki genç kadınlar ve erkeklerde aynı değildir(33).

Çocuklar – WHO sınıflandırması çocuklarda (20 yaşın altındaki erkek veya dişi), ve bir çocukta yalnızca dansitometrik kriterlere dayanarak osteoporoz tanısı konulamaz. T-skorları değil Z-skorları kullanılmalıdır, çünkü henüz pik kemik kütlesine ulaşmamış bir kişinin KMY'sini bir yetişkinin KMY'siyle karşılaştırmak uygun değildir. Osteoporoz, çocuklarda omurga eğrilik kırığı varlığında veya Z-skorun ≤2 olduğunda ve önemli bir kırık öyküsüyle birleştiğinde (örneğin, 10 yaşından önce iki uzun kemik kırığı veya 19 yaşından önce üç uzun kemik kırığı) tanı konabilir(34).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Yöntemi DEXA: Çift-enerji x-ışını absorptiometri (DEXA) cihazı, hastanın uzandığı bir minderli masa ve hastanın altında bir radyografi tüpü ile üstünde bir dedektör bulunan hareketli bir C-kolundan oluşur. Radyografi tüpü, iki farklı enerji seviyesinde foton demetleri üretir, bu nedenle "dual-energy" (çift enerji) terimi kullanılır. Masa altında bulunan bir kollimatör, fotonların saçılmasını sınırlar ve onları ilgi alanına yönlendirir. İki foton demetinin vücut dokusundan geçerken uğradığı zayıflama (şiddet azalması) farkı, değişken kompozisyondaki kemikleri yumuşak dokudan ayırt eder ve KMY ölçülmesini sağlar. Bu cihazların farklı üreticileri tarafından tasarlanan yazılım programına sahip bilgisayarlar ile ölçüm kantitatif olarak sağlanır. DEXA, kemik mineral içeriğini gram cinsinden ve kemik alanını santimetre kare cinsinden ölçer, ardından ikisini bölerek "alan" KMY'yi g/cm2 cinsinden hesaplar(35).

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Ölçüm Yerleri: DSÖ'nün tanı kriterleri, elli yaş ve üzeri postmenopozal kadın ve erkeklerde santral DEXA ölçümlerini lomber vertebra ve femur boyun bölgesinden yapmaktadır. Herhangi bir bölgede düşük kemik yoğunluğu tespiti, osteoporotik kırık gelişebileceğinin bir göstergesidir(36). Ancak, kalça ölçümleri, osteoporotik kalça ve tüm vücutta olası kırık riskini belirlemede vertebra ölçümlerine göre daha etkilidir. Bu nedenle taramada, kalça ve vertebra DEXA ile ölçümü önerilmektedir(37,38). Morbid obezite, primer hiperparatiroidi, vertebra-kalça ölçümlerini engelleyecek (protez, kifoskolyoz gibi) durumlar varlığında radiusdan KMY ölçümü yapılması önerilmektedir(39).

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Ölçüm Sıklığı: Tedavi almayan postmenopozal kadınlar ve 70 yaş üzeri erkekler için 2 yılda bir önerilir. Tedavi altında olan hastalarda ise yılda bir kez ölçüm yapılması tavsiye edilir. Teriparatid tedavisi alan bireylerde ise ölçümler 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Sekonder osteoporozu olanlar ve glukokortikoid kullananlar için ölçümler yılda bir veya 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Takipte tekrarlanan ölçümler mümkünse aynı cihaz ve aynı teknisyen tarafından gerçekleştirilmelidir. Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde, cihazlara özgü önceden belirlenmiş katsayılar kullanılarak elde edilen sonuçlar

değerlendirilmelidir(40). Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DEXA ölçümlerinde, T veya Z skoru yerine kemik mineral yoğunluğu (g/cm2) ölçümleri karşılaştırılmalıdır(39).

Risk faktörlerinin tüm erişkinlerde, özellikle postmenopozal kadınlar, 50 yaşından büyük erkekler ve frajilite kırığı öyküsü olan bireylerde değerlendirilmesi önerilir(15).

FRAX SKORU

Tedavi kararının şekillendirilmesinde osteoporotik bireylerin fraktür riskinin değerlendirilmesi önemlidir. FRAX skoru, tedavi almayan kadın veya erkekte elde edilebilen klinik risk faktörlerini kullanarak 10 yıllık kalça kırığı riskini veya majör osteoporotik kırık riskini (kalça, vertebra, omuz veya önkol) öngören bir kırık risk değerlendirme aracı şeklinde bir bilgisayar programıdır. 2008 yılında WHO tarafından kırık riski belirlenmesinde kullanılması önerilmiştir (41–44).

FRAX algoritmaları, 10 yıllık kırık olasılığını sunmaktadır. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (klinik vertebra, önkol, kalça ya da omuz kırığı) geçirme olasılığını göstermektedir. FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski ≥%3, majör osteoporotik kırık riski ≥%20 ise tedaviye başlamak maliyet-etkin olarak kabul edilmektedir. FRAX ile elde edilen olasılık değeri kimin tedavi edileceği konusunda yönlendirici olabilir, ancak kesin bilgi vermez; farmakolojik tedavi kararı klinik değerlendirme ile birlikte alınmalıdır (30).

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÖLÇÜM ENDİKASYONLARI

- 65 yaş ve üzeri postmenopozal kadınlar
- 65 yaş üzeri erkekler (bazı toplum rehberlerinde ileri yaş erkeklerin taranması konusunda net bir görüş yoktur.)
- Frajilite kırığı olanlar
- Genç yetişkinlerde risk faktörlerinin bulunması(45–47)

2.2.5. Tedavi

Nonfarmakolojik Tedavi

Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde nonfarmakolojik tedavi önemli bir yere sahiptir. Yaşam tarzının düzeltilmesi ve nonfarmakolojik tedavilerle kemiğin güçlenmesi ve kırık riskinin azaltılması sağlanabilir(15,36,48). Burada amaç, sağlıklı iskelet gelişimini destekleyerek doruk kemik kütlesine ulaşmak, yaşa bağlı veya sekonder nedenlerle ortaya çıkabilecek kemik kaybını önlemek, iskeletin yapısal bütünlüğünü korumak, kırık oluşumunu engellemektir. Kemik sağlığı ve kemik mineral yoğunluğu (KMY), genetik faktörlere bağlı olarak belirlenir, ancak

osteoporoz oluşumunu önlemek için değiştirilebilir faktörlerin düzenlenmesi önemlidir(36,49).

Beslenme

Vücut kütlesinin düşük olması (<20 kg/m2), osteoporoz ve kırık oluşumu için bir risk faktörüdür. Düşük kalorili diyetlerin benimsenmesi ve hızlı kilo kaybı, kemik kaybına neden olabilir. Protein alımı, insülin benzeri büyüme faktörünü artırma veya kalsiyum absorbsiyonunu artırma gibi mekanizmalar aracılığıyla kemik mineral yoğunluğunun korunmasında rol oynayabilir(50). Yeterli protein alımının (0.8 g/kg), yetişkinlerde kemik kaybını azalttığı, kas gücünü artırdığı ve kırık sonrası dönemde komplikasyonları azaltarak hastanede kalma süresini kısalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Hayvansal ve bitkisel proteinler dengeli bir şekilde tüketilmelidir. Vejetaryenlerde kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olabileceğini gösteren çalışmalar olsa da, bu klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (51). Bu nedenle, vejetaryenlerde kırık riskinin arttığı söylenemez. Aşırı miktarda sodyum alımı, idrarla kalsiyum atılımını artırarak negatif kalsiyum dengesine neden olabilir(52).

Kalsiyum

Çocukluktan itibaren tüm yaş gruplarında yeterli düzeyde ve düzenli kalsiyum alımı kemik metabolizması ve sağlığı için gereklidir(53,54). Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde, kalsiyum alımının büyük bir önemi bulunmaktadır. Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF), günlük kalsiyum ihtiyacı konusundaki önerilerini Tıp Enstitüsü (IOM) ile uyumlu bir şekilde sunmaktadır. 50-70 yaş arasındaki bireyler için 1000 mg/gün, 51 yaş ve üstü kadınlar ile 71 yaş ve üstü erkekler için ise 1200 mg/gün kalsiyum alımı tavsiye edilmektedir. Ancak, bu miktarların üzerinde kalsiyum alımının kemik gücünü artırdığına dair kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, 1200-1500 mg'ı aşan kalsiyum alımının böbrek taşı, kardiyovasküler olay ve inme riskini artırabileceği bilinmektedir. Günlük kalsiyum alımı genellikle süt ve süt ürünleri gibi gıdalar aracılığıyla sağlanmaktadır(55). Bireylerin günlük kalsiyum alımı yetersiz kaldığında takviyesi gerekir.

D Vitamini

Sağlıklı kemik yapısına ulaşmak ve osteoporozu önlemek amacıyla, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde yeterli D vitamini alımına özen gösterilmelidir (53,54,56). Çoğu sağlıklı yetişkinde, serum vitamin D düzeyi gerekenin altında bulunmaktadır(57,58). Beslenme yoluyla. Tüm yetişkinler için D vitamini alımının güvenli üst sınırı 4000 IU/gün olarak belirlenmiştir(53).

Alkol

Kemik üzerinde olumsuz etki yetersiz alınan D vitamini sonucu görülür. Kemik sağlığını korumak için günlük 800-1500 IU D vitamini alımı önerilmektedir. Alkol alımı günlük 30 g'yi aşmamalıdır (59–61).

Kafein

Kafein, kalsiyum emilimini azaltarak ve hiperkalsiüriye neden olarak, kemik sağlığını olumsuz etkileyebilir. Günlük kafein tüketimi <200 mg/gün ve kahve tüketimi <600 ml/gün düzeyinde olmalıdır. Bazı gözlemsel değerlendirmeler, kafein tüketimindeki artışın fraktür riskinde bir yükselişe sebep olduğunu göstermiştir(62).

Sigara

Sağlıklı kemik oluşumu ve devamı için sigara içilmesi önerilmez. Sigara, osteoprogenitör hücrelerin osteoblastik farklılaşmasını engeller, mineral içeriğini azaltır ve östrojen seviyelerini düşürür. Bu nedenle, kemik kaybına neden olarak kırık riskini artırabilir (63,64).

Egzersiz

Egzersiz, zirve kemik kütlesinin sağlanması ve sürdürülmesi, kondisyon, esneklik ve güç artışı elde edilerek düşmelerin önlenmesi ve kırıkların azaltılması açısından önemlidir (65,66). Sürekli egzersiz yapanlarda ve sporcuların, sedanter bir yaşam tarzına sahip olanlara kıyasla, kemik kütlesi, kas kütlesi ve kas gücü daha fazladır. Yirmiden fazla kontrol edilmiş çalışma, düzenli egzersizin osteoporoz oluşumunu erteleme ve kemik mineral yoğunluğundaki fizyolojik kaybı azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Yaşlı bireylerde kas gücünün artması, düşme riskinin azalması ve kemik mineral yoğunluğunda artış yapabilir(67). Egzersiz yapanlarda, kemik mineral yoğunluğunda %2'lik bir artış, egzersiz yapmayanlara kıyasla gözlemlenmiştir. Çocuklar ve genç yetişkinler, aktif olduklarında daha yüksek doruk kemik yoğunluğuna ulaşırlar. Genç kadınlarda kas gücünün kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68,69).

Farmakolojik Tedavi

Osteoporoz tedavisinde kırık azaltıcı etkisi kanıtlanmış ajanların kullanılması önerilmektedir. Kırık azaltıcı etkisi randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış FDA ve EMA onayı ile kabul edilen ajanlar: Bifosfonatlar (alendronik asit, ibandronik asit, zolendronik asit), denosumab, kalsitonin, raloksifen, doku selektif östrojen kompleksi, paratiroid hormonu (teriparatid), parathormon ilişkili protein analoğu (abaloparatid), östrojenler, romosozumab şeklindedir (70,71).

Bifosfonat Tedavisi

Kırık riskini azaltığı gösterilmiş olan oral kullanımı ile kolay tedavi sağalanan alendronik asit ilk tercih olarak önerilmektedir. Alendronat ve risendronatın

karşılaştırıldığı çalışmalarda, alendronat, bir senenin sonunda tüm bölgelerde risedronattan daha fazla kemik yoğunluğu artışı sağlamıştır(72). Sonuçlar çalışmanın ikinci yılında da devam etmiştir (73). Ancak, sadece olumsuz olaylar olarak bildirilen kırık insidansında farklılıklar bulunmamıştır. Bir gözlemsel çalışmada, risedronat tedavisi, alendronatla karşılaştırıldığında tedavinin ilk yılında kırık riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yine oral kullanımı ile risedronat makul tercihlerden biridir. Gastrointestinal sistem rahatsızlıkları olan hastalarda alendronata göre tercih edilebilir. İyi kontrol edilmiş glukoz homeostaz rahatsızlıklarında kullanılabilinir(74).

Zoledronik asit, yılda bir kez 15 dakikalık bir intravenöz infüzyon olarak uygulanan bir bisfosfonattır. Kemik mineral yoğunluğunu arttırır ve kırık riskini azaltır(75,76). "HORIZON" çalışmasında ardışık 3 yılda yılda bir kez IV zoledronik asit tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış. Kemik mineral yoğunluğunda artış, postmenopozal kadınlarda omurga ve kalça kırıklarında azalma, yakın zamanda kalça kırığı geçirmiş kadın ve erkekte ikinci yeni bir kırık oluşumunda azalma ve yine kalça kırığı olan kadın ve erkeklerde tüm nedenlere bağlı mortalite oranında azalma saptanmış (75,76).

İbandronik asit postmenopozal osteoporozlu hastalarda osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için onaylıdır. Hem önleme hem de tedavi için kabul edilmiş dozlar günlük 2.5 mg'dir. Ayrıca, aylık bir gün dozunda 150 mg tablet de bu onayları almıştır. IV (intravenöz) olarak uygulanan 3 mg dozu, üç ayda bir verilen ve 15-30 saniye süren bir uygulama ile sadece postmenopozal osteoporoz tedavisi için onaylıdır. Yapılan çalışmalarda, vertebral kırık riskini üç yılda %50 ila %62 arasında azaltmıştır (77,78).

Bisfosfonatlar genellikle kreatinin klirensi 30 ila 35 mL/dk'nin altında olanlar için önerilmez. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların kreatinin klirensi genellikle 30 ila 35 mL/dk'nin üzerinde ise, genellikle normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar gibi yönetilir. Ancak, azalmış renal fonksiyona sahip bireylerde kırık önleme etkinliği ve uzun vadeli advers etkilerle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır(79,80). Yine nadiren rastlanan ancak önemli bir komplikasyon, çene osteonekrozu olarak bilinir. Bu durum genellikle oral hijyenin bozuk olduğu, maligniteli durumlarda ve parenteral bisfosfonat kullanıldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır(81–83) .

Denosumab

Recepto ractivator of nuclear factorkappa-B ligand (RANKL)'a karşı tam insan monoklonal antikorudur. RANKL miktarını azaltmaktadır. Kemik mikroçevresinde öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoklast fonksiyonunu ve osteoklastların yaşam sürelerini azaltmaktadır. Postmenopozal osteoporoz, erkek osteoporozu ve glukokortikoid osteoporozunda kullanım onayı almıştır. Osteoporotik

kırık riski yüksek olan postmenapozal osteoporozlu kadınlarda, bisfosfonatlara alternatif bir başlangıç tedavisi olarak denosumab kullanılması önerilmektedir (70,71,84). Bu endikasyon için onaylanmış dozu 6 ayda bir subkutan (SC) 60 mg şeklindedir (85,86).

Kalsitonin

Osteoklast inhibitörüdür. Postmenopozal osteoporoz tedavisi için onay alınmış nazal sprey formları bulunmaktadır. Bu formlar için onaylanmış doz, günlük 200 IU'dir. Vertebral kırıklardaki risk azaltımı ise %33'tür. Fakat diğer kırıklarda azalma gösterilememiştir. Kalsitonin diğer ajanlara göre osteoporoz tedavisinde daha az etkilidir. Bununla beraber pahalı olması ve nonspesifik kanser riskinde artış sebebiyle osteoporoz tedavisinde bir seçenek değildir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi ve laboratuvar tetkikleri: Çalışmamız prospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine 01.08.2023- 15.11.2023 tarihleri arasında başvuran 45-65 yaş arası prediyabetli, diyabetli ve normal postmenopozal kadın hastalar alındı. Çalışmamız T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı 02.03.2023 tarihli ve 167 sayılı akademik kurul kararı ile onaylanmıştır. Bu çalışma için hastaların boy, kilo, bel çevreleri ve tansiyonları ölçüldü. Sekonder osteoporoz sebepleri dışlanması açısından (RA, KBH, KKY, gelişimsel kalça çıkığı, nörolojik hastalıklar, epilepsi, Parkinson, çalışmaya alınmadı) ayrıntılı anamnezleri alındı. Hastaların hemogram, TSH, sT4, sT3, PTH, insülin, glukoz, AST, ALT, üre kreatin, ürik asit, ALP, GGT, LDH, albumin, Sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, spot idrar protein/kreatin, DEXA sonuçları incelendi. Çalışmamıza 68 normal, 53 prediyabet ve 70 diyabetik olmak üzere toplamda 191 hasta dahil edilerek yapıldı.

Dahil Etme Kriterleri

- 45-65 yaş arası postmenopozal kadınlar
- HbA1c: 5,7 üzerindeki kadınlar
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Dışlama Kriterleri

- İnsülin kullanan diyabetliler
- Kemik mineral yoğunluğunu etkileyen ilaçlar (steroid, anti-HIV ilaçlar)
- Evre 3-5 arası böbrek yetersizliği olanlar
- Malignitesi olan hastalar
- Kalp yetersizliği (NYHA 3-4) olanlar
- Hayatı boyunca 1 aydan fazla yatağa bağımlı olan hastalar
- Kronik inflamatuar hastalıklar (romatoid artrit, Crohn, HIV gibi)
- Endokrin hastalıklar (akromegali, Cushing, hipertiroidi, primer hiperparatiroidi)
- Malnütrisyon
- Son 1 yıl içinde D vitamini replasmanı alan hastalar

Hastalar normal, diyabetik ve prediyabetik olarak üç gruba ayrıldı. Hemogram, TSH, sT4, sT3, PTH, insülin, glukoz, AST, ALT, üre kreatin, ürik asit, ALP, GGT, LDH, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, spot idrar protein/kreatin, DEXA sonuçları karşılaştırıldı. Daha sonra lomber vertebra ve femur boynu KMY ile ilişkileri değerlendirildi. Hastaların literatürde tanımlanmış standart protokolü kullanılarak elimizdeki DEXA ile ölçülmüş *KMY* değerleri ile FRAX skorları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz için SPSS 26.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma (±) değerleri verildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. İkili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında OneWayAnova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Pearson-Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Elde edilen değerler içinde $p<0,05$ sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 68 normal bireyin yaş ortalaması 55,4±4,93, 53prediyabetli bireyin yaş ortalamsı 55,28±4,45, 70 diyabetik bireyin yaş ortalaması 56,57±4,69 şeklinde saptandı.

Tablo 1: Kontrol grubu, prediyabet ve diyabetli bireylerin yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, menapoz yaşı karşılaştırılması

	Kontrol Grubu(n:68)	Prediyabet(n:53)	Diyabet(n:70)	p
Yaş	55,44±4,93	55,28±4,45	56,57±4,69	0,237

VKİ	31,32±5,24	32,80±5,27	31,59±4,86	0,256
Bel Çevresi	102,53±14,27	106,62±14,73	105,46±13,27	0,247
Sistolik Tansiyon	120,81±13,64	123,98±15,29	128,86±14,09	0,005
Diastolik Tansiyon	75,81±9,20	77,58±10,24	78,57±11,45	0,289
Menapoz yaşı	49,54±3,05	49,02±2,64	49,31±2,97	0,62
Diyabet Yaşı	0	0	5,9±5,3	<,001

Kontrol grubu bireyleri ile diyabetik ve prediyabetik bireyler arasında yaş,VKİ,belçevresi,sistolik tansiyon,diastolik tansiyon,menapoz yaşı arasında anlamlı farklılık yoktu(Tablo 1).

Tablo 2: Lomber vertebra kmy ile kontrol grubu, prediyabet ve diyabetli bireylerin yaş,VKİ,bel çevresi, sistolik tansiyon,diastolik tansiyon,menapoz yaşı karşılaştırılması

Lomber	Kontrol Grubu (n:97)	Osteopeni(n:80)	Osteoporoz(n:14)	p
Yaş	54,61±4,70	56,83±4,48	58,36±4,06	<,001
VKİ	32,83±4,85	30,87±5,42	30,41±4,005	0,02
Bel Çevresi	106,74±14,28	102,46±14,36	103,86±8,59	0,128
Sistolik Tansiyon	124,39±15,38	125,25±14,38	122,86±10,69	0,830
Diastolik Tansiyon	76,6±10,59	78,01±10,41	77,86±8,92	0,677
Menapoz yaşı	48,98±2,93	49,59±2,91	50,07±2,58	0,228
Dm yaşı	2,14±3,79	2,21±4,89	2±4,16	0,984

Lomber vertebraya göre KMY normal olanlarda vücut kitle indeksi anlamlı olarak yüksekti (p<0,02). Lober vertabraya göre KMY yaş ile beraber azaldığı görüldü(p<,001) (Tablo 2).

Tablo 3: Femur boynu KMY ile kontrol grubu, prediyabet ve diyabetli bireylerin yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, menopoz yaşı karşılaştırılması.

Femur	Kontrol Grubu (71)	Osteopeni (105)	Osteoporoz (15)	p
Yaş	54,62±4,68	56,52±4,75	56,47±3,79	0,027
VKİ	31,96±5,29	31,77±5,19	31,59±3,98	0,957
Bel çevresi	105,46±13,59	104,59±15,19	102,33±6,41	0,729
Sistolik Tansiyon	125,58±14,27	124,10±15,65	124±7,36	0,794
Diastolik Tansiyon	77,55±10,22	76,96±10,88	78,67±7,43	0,815
Menapoz yaşı	49,17±2,90	49,34±2,82	49,87±3,60	0,699

Dm yaşı	2,14±4,06	2,15±4,46	2,33±4,38	0,987

Femur boynu KMY kontrol grubu, prediyabet ve diyabetli bireylerin yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, menopoz yaşı karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3). Lomber vertebra KMY'na karşın femur boynu KMY'ına göre VKİ arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Obezite ile ilişkisi anlamlı bulunmadı.

Tablo 4: Femur boynu KMY'ne göre normal, osteopenik ve osteoporotik bireylerin HbA1c, glukoz, insülin, HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.

Femur	Kontrol Grubu (n:71)	Osteopeni(n:105)	Osteoporoz(n:15)	p
Hba1c	6,21±1,13	6,05±0,90	6,097±0,98	0,339
Insülin	13,23±11,59	14,39±11,95	18,46±24,95	0,381
Glikoz	117,74±46,59	108,80±33,47	115,40±51,96	0,343
Homaır	4,43±5,71	5,31±12,13	8,05±19,17	0,507

Femur boynu KMY'ne göre normal, osteopenik ve osteoporotik bireylerde HbA1c, HOMA-IR, glukoz ve insülin değerleri karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo 4).

Tablo 5: Lomber vertebra KMY'na göre normal, osteopenik ve osteoporotik bireylerde HbA1c, glukoz, HOMA-IR, insülin değerleri karşılaştırılması.

Lomber	Kontrol Grubu (n:97)	Osteopeni(n:80)	Osteoporoz(n:14)	p
Hba1c	6,10±0,92	6,08±1,09	6,17±0,81	0,950
Insülin	14,34±14,29	13,38±9,86	19,31±21,38	0,328
Glikoz	114,93±44,43	109,70±36,61	113,57±31,77	0,691
Homaır	5,00±9,31	5,17±12,85	6,88±10,60	0,846

Lomber vertebra KMY'na göre normal, osteopenik ve osteoporotik bireylerde HbA1c, glukoz, HOMA-IR, insülin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 6: Sağlıklı, diyabetik, prediyabetik bireyler arasında HbA1c, HOMA-IR, insülin, glukoz değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n:68)	Prediyabet(n:53)	Diyabet(n:70)	p
Hba1c	5,37±0,24	5,94±0,20	6,91±1,17	<,001
Insülin	10,40±6,86	14,20±9,56	18,10±18,38	0,003

Glikoz	93,47±7,62	98,60±1844	141,90±52,87	<,001
Homaır	2,50±1,95	5,75±15,68	7,41±11,49	0,028

Glukoz değerinde, hba1c, homa -ır, insülin değerinde bilindiği gibi anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,028,p<0,003)(Tablo 6).

Tablo 7: Kontrol grubu, diyabetik, prediyabetik bireyler arasında üre, kreatin, ürikasit, sodyum, potasyum değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n:68)	Prediyabet(n:53)	Diyabet(n:70)	p
Üre	28,93±6,55	28,81±6,07	29,31±7,07	0,904
Kreatin	0,69±0,09	0,69±0,11	0,68±0,13	0,840
Ürikasit	4,53±1,02	4,49±0,97	4,8±1,48	0,291
Sodyum	141,15±1,89	140,92±1,71	140,01±1,69	<,001
Potasyum	4,54±0,35	4,65±0,31	4,72±0,40	0,021

Kontrol grubu, diyabetik, prediyabetik bireylerde sodyum değerinde ve potasyum değerinde anlamlı farklılık saptandı (p<0,001, p<0,021) (Tablo 7).

Tablo 8: Lomber vertebraya göre kmy normal osteopenik ve osteoporotik olan bireylerde üre, kreatin, ürik asit, sodyum, potasyum değerlerinin karşılaştırılması

Lomber	Kontrol Grubu (n:97)	Osteopeni(n:80)	Osteoporoz(n:14)	p
Üre	29,45±6,60	28,85±6,70	27,21±5,96	0,470
Kreatin	0,69±0,11	0,68±0,11	0,69±0,09	0,912
Ürikasit	4,73±1,24	4,44±1,13	4,85±1,27	0,227
Sodyum	140,37±1,80	141,05±1,90	140,57±1,34	0,048
Potasyum	4,63±0,37	4,65±0,38	4,60±0,23	0,893

Lomber vertebraya göre kmy normal osteopenik ve osteoporotik olan bireylerde üre, kreatin, ürik asit, sodyum, potasyum değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 9: Femur boynu kmyne göre normal osteopenik ve osteoporotik olan bireylerde üre, kreatin, ürik asit, sodyum, potasyum değerlerinin karşılaştırılması

Femur	Kontrol Grubu (n:71)	Osteopeni(n:105)	Osteoporoz(n:15)	p
Üre	28,83±6,45	29,21±6,89	28,80±5,33	0,923
Kreatin	0,68±0,12	0,69±0,10	0,72±0,12	0,332
Ürikasit	4,67±1,17	4,49±1,11	5,30±1,67	0,046
Sodyum	140,34±1,81	140,90±1,82	140,67±1,95	0,143
Potasyum	4,65±0,40	4,64±0,35	4,59±0,31	0,850

Femur boynunda osteoporotik olanlarda ürikasit daha yüksek saptanmış olup anlamlı farklılık görüldü(p<0,046) (Tablo 9).

Tablo 10: Femur boynu kmyna göre normal, osteopenik, osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması

Femur	Kontrol Grubu (n:71)	Osteopeni(n:105)	Osteoporoz(n:15)	p
Kalsiyum	9,62±0,32	9,56±0,34	9,66±0,34	0,348
Fosfor	3,76±0,50	3,65±0,46	3,76±0,40	0,290
Mg	1,96±0,20	2±0,21	2,02±0,17	0,450
Alt	21,65±13,60	20,10±10,12	25,20±12,71	0,255
Ast	20,76±12,44	19,24±7,43	21,13±5,61	0,514
Ldh	193,45±36,53	189,64±25,75	202,27±23,49	0,281
Alp	81,27±23,00	88,82±26,63	93,20±34,86	0,099
ggt	24,11±15,70	24,01±18,60	32,07±29,99	0,284

Normal, osteopenik ve osteoporotik bireyler arasında kalsiyum, fosfor, magnezyum, alt, ast, ldh, alp, ggt değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 10) .

Tablo 11: Kontrol grubu, prediyabetik ve diyabetik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n:68)	Prediyabte(n:53)	Diyabet(n:70)	p
Kolesterol	203,85±33,57	202,77±41,17	198,89±40,06	0,72
Trigliserit	126,69±57,47	163,15±87,37	179,19±83,93	<,010
Hdlk	55,81±11,44	51,15±10,75	49,59±12,22	0,06
Ldlk	122,74±32,25	120,30±37,35	114,61±35,95	0,382
Pth	50,66±16,99	51,15±20,78	45,30±17,86	0,133
25ohvitd	14,83±8,52	16,11±7,41	15,53±10,71	0,743
Tsh	3,23±7,48	6,30±23,76	2,13±2,46	0,218
sT3	2,98±0,93	2,90±0,35	3,01±1,14	0,775
sT4	11,7±2,07	11,15±2,16	12,26±2,04	0,016
Spot idrar protein/kreatinin	85,78±57,61	79,73±53,59	103,88±108,30	0,203
Spot idrar albümin mg/l l	13,409±19,53	16,82±26,83	18,79±28,39	0,448
Spot idrar kreatinin mg/dl	120,737±70,41	107,915±68,29	112,646±85,64	0,641

Kontrol grubu, diyabetik ve prediyabetik bireyler arasında laboratuar değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo11).

Tablo 12: Lomber vertebraya göre sağlıklı, osteopenik ve osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması

Lomber	Kontrol Grubu (n:97)	Osteopeni (80)	Osteoporoz(n:14)	p
Kolesterol	197,73±37,02	205,34±37,56	208,86±47,23	0,322
Trigliserit	157,34±78,49	148,39±74,07	190,86±109,72	0,179
Hdlk	51,09±11,38	53,74±12,47	51,57±10,59	0,327
Ldlk	115,71±33,75	122,26±35,05	124,29±43,94	0,396
Pth	49,96±21,51	47,88±15,19	46,50±13,20	0,675
25ohvitd	14,56±8,33	16,62±10,30	14,86±5,86	0,315
Tsh	2,86±6,28	4,46±19,11	4,86±9,92	0,691
sT3	3,05±1,21	2,88±0,31	2,97±0,59	0,489
sT4	11,84±2,10	11,80±2,13	10,97±2,23	0,351
Spot idrar protein/kreatinin	95,76±61,10	83,64±100,73	96,48±51,43	0,580
Spot idrar albümin mg/l	17,32±26,13	15,38±25,19	14,75±15,89	0,855
Spot idrar kreatinin mg/dl	112,243±68,23	116,933±86,92	112,247±55,08	0,917

Lomber vertebraya göre sağlıklı, osteopenik ve osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 12).

Tablo 13: Femur boynu z skoruna göre kontrol grubu, osteopenik ve osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılması.

Femur	Kontrol Grubu (n:71)	Osteopeni(n:105)	Osteoporoz(n:15)	p
Kolesterol	200,68±33,19	201,30±40,48	209,73±43,68	0,696
Trigliserit	157,56±71,02	152,02±84,94	177,07±80,73	0,514
Hdlk	52,07±11,83	52,41±12,09	51,80±10,29	0,972
Ldlk	117,14±29,90	119,90±36,66	122,60±47,02	0,810
Pth	47,70±20,62	49,41±16,26	50,13±23,57	0,805
25ohvitd	14,69±8,61	16,14±9,56	14,11±7,92	0,491
Tsh	2,93±7,34	4,42±17,02	2,07±1,12	0,687
sT3	3,10±1,40	2,90±0,37	2,90±0,90	0,326
sT4	11,46±1,98	11,91±2,21	12,06±2,10	0,324
Spot idrar protein/kreatinin	105,31±109,47	81,33±55,08	87,62±39,92	0,144
Spot idrar albümin mg/l l	18,64±34,89	14,19±16,50	20,60±18,11	0,415
Spot idrar kreatinin mg/dl	104,527±63,61	116,044±79,45	150,06±94,67	0,112

Femur boynu z skoruna göre kontrol grubu,osteopenik ve osteoporotik bireylerin laboratuar değerlerinin karşılaştırılmasınd anlamlı farklılık yoktu (tablo 13).

Tablo 14: Kontrol grubu, prediyabetik ve diyabetik bireylerin lomber ve femur kmy değerleri ve frax skor karşılaştırması

	Kontrol Grubu (n:68)	Prediyabet(n:53)	Diyabet(n:70)	p
L1l4tskor	-0,91±1,24	-0,866±1,37	-0,603±1,28	0,323
L1l4zskor	-0,124±1,08	-0,162±1,08	0,188±1,08	0,135
L1l4kmy	19,87±155,09	1,08±0,161	16,11±124,58	0,676
Femurtskor	-1,376±0,99	-1,406±0,77	-1,217±0,87	0,422
Femurzskor	-0,165±1,005	-0,208±0,74	0,004±0,84	0,355
Femurkmy	0,875±0,134	0,870±0,105	0,893±0,116	0,525
Vertabra KMİ	60,97±11,37	58,87±13,25	59,58±15,24	0,675
Femur KMİ	3,77±0,74	3,69±0,53	3,69±0,78	0,783
Fraxosteoporozskor	4,14±1,20	3,92±1,21	4,42±1,34	0,088
Fraxhipskor	0,393±0,23	0,355±0,23	0,477±0,39	0,071

Sağlıklı, diyabetik ve prediyabetik bireylerin lomber vertebra t skoru, z skoru, KMY, KMI, femur boynu t skoru, z skoru KMY, KMI karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların literatürde kabul görmüş protokole göre 10 yıllık kırık riskini ön gören FRAX hip skoru ve FRAX osteoporoz skorları hesaplanarak karşılaştırıldı; anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo14).

Tablo 15: Demografik değerler ile vertebra ve femura göre, tskoru, zskoru, KMY, KMİ korelasyonu

		Yaş	VKİ	Bel(cm)	Sistolik Tansiyon	Diastolik Tansiyon	Meapoz yaşı
L1l4tskor	r	-,270**	,121	,067	-,032	-,048	-,126
	p	**,000**	,097	,362	,666	,509	,084
L1L4zskor	r	-,022	,191**	,148*	,030	-,075	-,033
	p	,771	**,009**	**,046**	,684	,314	,655
L1L4KMY	r	-,275**	,129	,075	-,031	-,047	-,125
	p	**,000**	,077	,305	,669	,520	,087
Femurtskor	r	-,216**	,074	,101	-,010	-,022	-,078
	p	**,003**	,311	,163	,889	,763	,284
Femurzskor	r	,008	,112	,143*	,028	,004	-,004
	p	,915	,124	,049	,702	,952	,951
FemurKMY	r	-,227**	,080	,105	-,014	-,022	-,088
	p	**,002**	,271	,146	,850	,760	,226
Verkmi	r	-,149*	,000	,098	,033	,030	-,081
	p	**,040**	,996	,178	,651	,680	,270
Femurkmi	r	-,190**	,129	,157*	-,080	-,072	-,095
	p	**,009**	,077	,031	,274	,328	,194

Lomber vertebraya göre KMY, KMİ, tskoru ile yaş arasında negatif korelasyon görüldü sırasıyla (p<,000, p<,040, p<,000). Lomber vertebra zskoruna göre VKİ ile bel çevresi arasında ise pozitif korelasyon görüldü (p<,009, p<,0,46). Femur boynu KMY, KMİ, tskoru ile yaş arasında negatif korelasyon görüldü (p<,002, p<,009, p<,003) (tablo 15).

Tablo 16: Laboratuar değerleri ile vertebraya ve femur boynuna göre tskoru, zskoru, KMY, KMİ korelasyonu

		Hba1c	İnsülin	Glikoz	HOMAIR	Üre	Kreatinin	Ürikasit
L1l4tskor	r	,024	-,007	,098	,011	,074	,017	,048
	p	,744	,928	,178	,880	,309	,822	,518
L1L4zskor	r	,010	,012	,076	,032	,084	,051	,095
	p	,898	,877	,305	,673	,257	,492	,205
L1L4KMY	r	,021	-,002	,097	,014	,072	,018	,051
	p	,770	,980	,185	,855	,328	,806	,489
Femurtskor	r	,023	-,129	,006	-,120	,028	-,048	-,038
	p	,751	,078	,939	,101	,702	,510	,605
Femurzskor	r	,037	-,139	,039	-,105	,049	-,074	-,032
	p	,615	,059	,593	,153	,500	,306	,662
FemurKMY	r	,017	-,129	,007	-,115	,018	-,070	-,041
	p	,817	,079	,928	,118	,806	,337	,578
Verkmi	r	,027	,041	,124	,063	,074	,105	,066
	p	,715	,574	,087	,392	,312	,151	,366
Femurkmi	r	-,131	-,167*	-,122	-,068	,056	,037	-,007
	p	,073	,023	,094	,362	,447	,618	,920

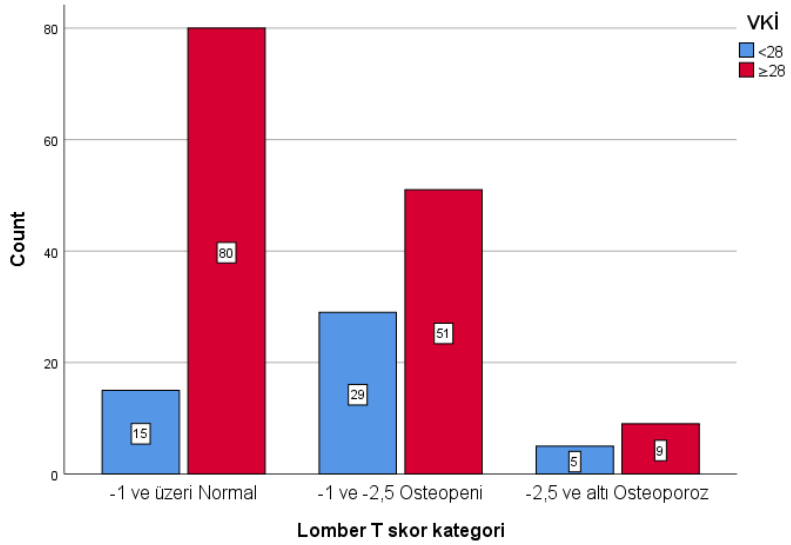
Femur boynu KMİ ile insülin arasında negatif korelasyon görüldü (p<0,23) (tablo16).

Tablo 17: Laboratuar değerleri ile vertebraya ve femur boynuna göre tskoru, zskoru, KMY, KMİ korelasyonu

		Sodyum	Potasyum	Kalsiyum	Fosfor	Magnesyum	ALT	AST	LDH	ALP	GGT
L1l4tskor	r	-,157*	,012	-,054	,054	-,115	-,070	,005	,049	-,125	,008
	p	,031	,871	,463	,466	,119	,338	,949	,501	,087	,915
L1L4zskor	r	-,126	,051	-,049	,055	-,168*	-,084	,007	,093	-,093	-,024
	p	,090	,496	,512	,459	,023	,258	,930	,211	,207	,748
L1L4KMY	r	-,161*	,013	-,060	,052	-,116	-,068	,006	,054	-,124	,010
	p	,028	,856	,411	,483	,115	,350	,929	,460	,090	,887
Femurtskor	r	-,093	,041	,024	,102	-,081	-,058	-,011	,020	-,188**	-,124
	p	,204	,579	,737	,164	,266	,427	,877	,779	**,009**	,088
Femurzskor	r	-,065	,077	,050	,116	-,063	-,060	,000	,028	-,161*	-,100
	p	,372	,290	,490	,113	,392	,409	,998	,702	,026	,171
FemurKMY	r	-,098	,030	,023	,120	-,065	-,053	-,007	,021	-,186*	-,119
	p	,180	,676	,753	,102	,377	,470	,920	,771	**,010**	,102
Verkmi	r	-,058	,035	,018	,016	-,123	-,084	-,039	-,005	-,082	,087
	p	,430	,633	,806	,833	,095	,248	,589	,945	,258	,234
Femurkmi	r	-,067	-,092	,031	-,013	-,051	-,045	-,031	,006	-,140	-,090
	p	,361	,209	,678	,864	,491	,541	,671	,940	,055	,222

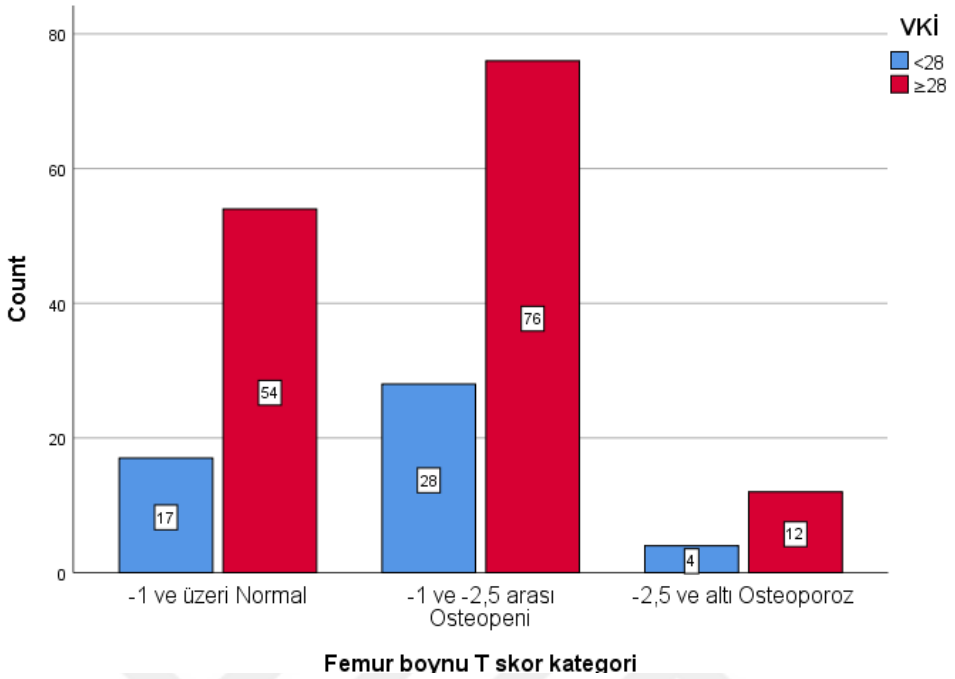
Femur boynu tskoru ve KMY ile ALP arasında negatif korelasyon görüldü (p<,009, p<,010)(tablo17)

Grafik 1: Vki ile lomber t skoru korelasyonu



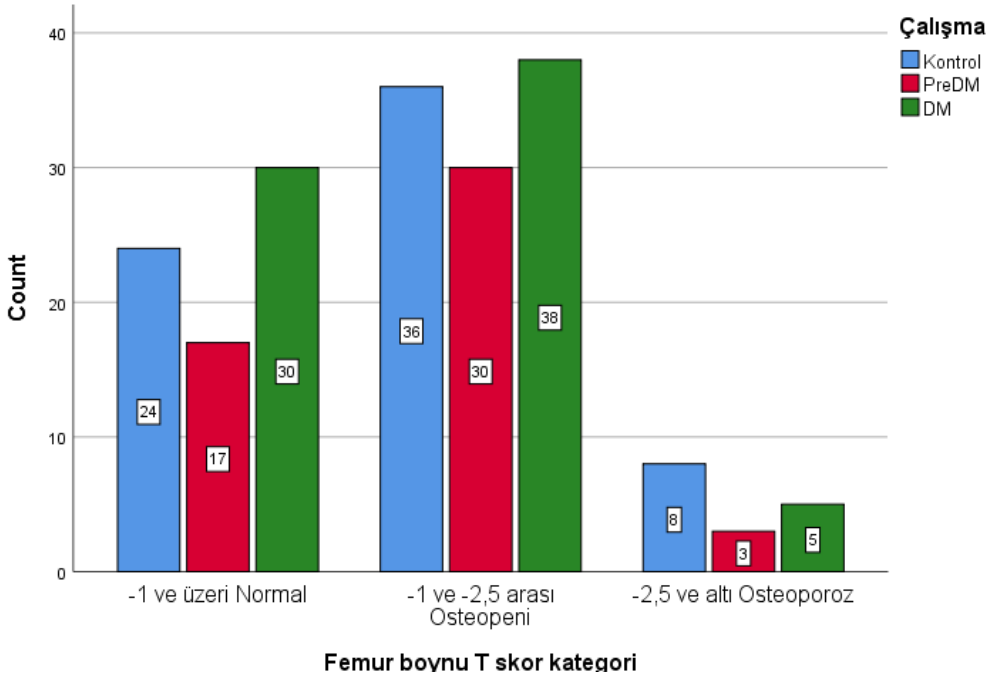
VKİ> 28 üzerinde olanlarda kmy vertebra t skoruna göre anlamlı olarak saptandı(p=0,004) (Grafik 1).

Grafik 2: VKİ ile femur boynu t skoru korelasyonu



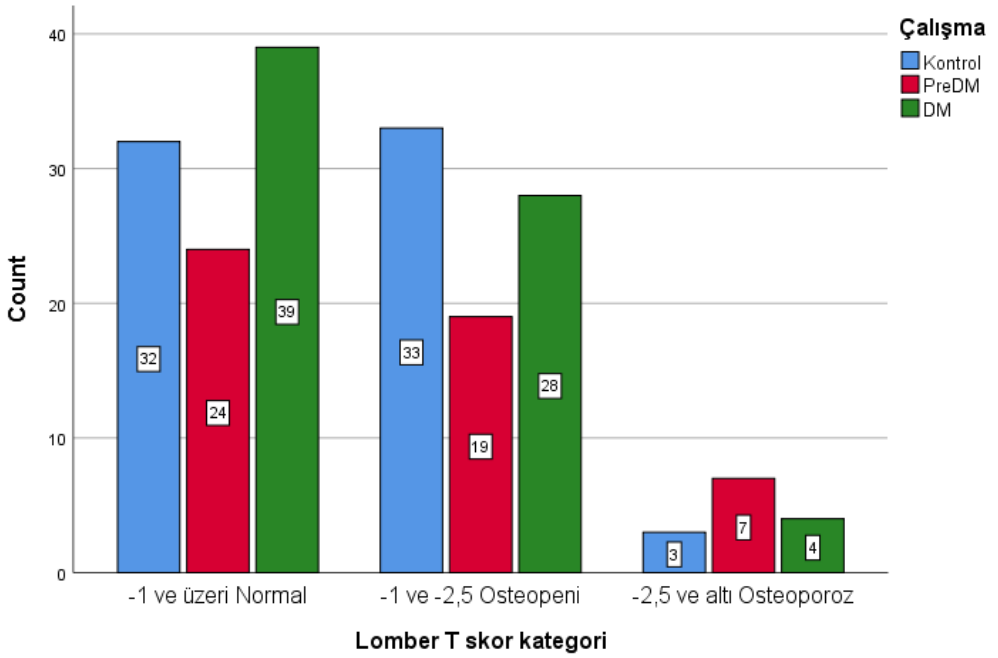
Femur boynu t skoruna göre obezitenin kmy ile anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü(P=0,764) (Grafik 2).

Grafik 3: femur t skoruna göre kontrol grubu, prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonu



Femur t skoruna göre kontrol grubu, prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonunda anlamlı farklılık yoktu(p=0,298)(Grafik 3).

Grafik 4: Lomber t skoruna göre kontrol,prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonu



Lomber t skoruna göre kontrol, prediyabet ve diyabet grubunun korelasyonunda anlamlı farklılık yoktu(p=0,525) (Grafik 4).

5. TARTIŞMA

Diyabet, ilerleyici kronik bir süreç olup beraberinde pek çok komplikasyonlarla seyretmektedir. Diyabetin ileri yaşla beraber artan sıklığı, diyabetik bireylerin daha yakından araştırılmasını gerektirmektedir. Bilindiği gibi bireylerde kemik mineral yoğunluğu yaşla beraber azalmakta ve osteoporoz riski artmaktadır. Akla, diyabetli bireylerde bu durumun daha hızlı ve ilerleyici olup olmadığı sorusu gelmektedir. Diyabetin kemik metabolizmasına ilişkin nasıl bir etkisi olduğu konusunda literatürde tip 2 diyabetin oseoblast ve osteoklast modülasyonuna ilişkin bir değerlendirmenin olduğu belirtilmektedir: Diyabetle beraber bozulan vasküler yapının, kemiklerin beslenmesini ve kanlanmasının bozulması osteoblast ve osteoklast metabolizmasını olumsuz etkilemektedir. Diyabetik bireylerde karbonhidrat ve kemik metabolizması üzerindeki etkileşim sonucu kırık riskinin arttığı düşünülmektedir. Bu durum, diyabetik bireylerin kemik sağlığı açısından VKİ, FRAX ve biokimyasal değerleri ile değerlendirilmesini önemli kılmaktadır(2).

Bizim çalışmamızda da yaşla beraber osteopeni ve osteoporoz sıklığında artış olmakla beraber, KMY'da azalma olduğu görüldü. Çalışmamızda bireylerin lomber L1-L4 vertebra KMY, KMI, femur boynu KMY, KMI, FRAX skorları kıyaslandı.

Prediyabet, diyabet ve sağlıklı grup arasında KMY, osteopeni ve osteoporoz arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 10 yıllık kırık riskini ön gören FRAX skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi.

R.Zieglerin yaptığı bir çalışmada literatürdeki diyabetik hastaların osteoporoz açısından risk faktörü olabileceği yönündeki derlemeler değerlendirilmiş.Ayak tabanı iskeletinde lokal lezyonlara sebep olması diyabetin bilinen komplikasyonu olup hastalığın gidişatını önemli derecede etkilemektedir.Buna karşın diyabetis mellitusla ilişkili yaygın kemik hastalığı veya osteoporozun varlığı daha az bilinir ve klinik önemi daha belirgin değildir. Diyabetmellitus tip 1'li bireylerde yapılan çoğu klinik çalışma, önkol kemik kütlesinde hafif bir azalmayı gösterdi, ancak femur veya lomber omurga kemik kütlesi ya azalmış ya da diyabeti olmayan kontrol gruplarından farklı değildi. Diyabetes mellitus tip 2'li hastalarda osteopeni riski, tip 1 diyabet kadar net değildir. Tip 2 diyabetli hastalarda önkol kemik mineral yoğunluğu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azalmış, değişmemiş veya artmış olabilirken, vertebra veya femoral boyun kemik mineral yoğunluğu ya belirgin bir fark göstermiyordu ya da nadiren azalmıştı. Diyabet mellitus tip 1 ve tip 2'li hastalarda kemik kütlesindeki değişiklikleri tetikleyen temel mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Çoğu çalışmada, diyabetin metabolik kontrolü ile kemik mineral yoğunluğu arasında tutarlı bir ilişki bulunmamıştır. Kalsiyum ve kemik metabolizmasıyla ilgili biyokimyasal parametreler, kemik mineral yoğunluğu ölçümleriyle net bir ilişki göstermemiştir. İnsanlar da yapılan birkaç kemik histolojisi çalışması ve deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre, azalmış kemik oluşumu, diyabetiklerde azalmış kemik kütlesine yol açan ana mekanizmalardan biridir. Kemik dokusundaki mikroanjiyopati, diyabetik osteopeni için olası bir neden olarak da tartışılmıştır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF-1, IGF-2) kemik metabolizması üzerinde etkisi olduğu ve diğer büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve hormonların diyabetik kemik metabolizmasındaki değişiklikleri belirleyebileceği gösterilmiştir. Son bulgular, özellikle tip 2 diyabetde osteoblast fonksiyonu ve kemik kütlesinin düzenlenmesinde leptinin rol oynadığını öne sürmektedir. Osteoporoz veya osteopeninin klinik önemi, yetersiz kırıklar için artan riskle belirlenir. Az sayıda çalışma, özellikle tip 1 diyabetli yaşlı kadınlarda artan kırık riski bulmuşken, diğerleri tip 2 diyabetli kadınlarda kırık riskinde artış göstermemiş veya hatta kırık oranında azalma bulmuştur. Osteoporotik kırıkların insidansı ve risk faktörlerini içeren daha fazla uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır(88).

Amerika'da bir çalışmada 2005-2014 yılları arasında tip 2 diyabetli bireyler ve sağlıklı bireylerin kemik mineral yoğunluğu ve osteoporoz eğilimi değerlendirilmiş. Yıllar içinde diyabetli ve diyabeti olmayan bireyler arasında KMY'da çizgisel bir azalmanın olduğu görülmüş. Osteopeni ve osteoporoz prevalansında ise çizgisel artış olduğu saptanmış. Yine diyabetli bireyler ile kontrol

grubuarasında osteoporoz görülme sıklığının karşılaştırmasında belirgin çizgisel artış saptanmamış(3).

Yakın zamandaki kanıtlar, ürik asidin bazı nörolojik hastalıklara karşı koruyucu olduğunu, ancak birçok metabolik ve kardiyovasküler bozuklukta zararlı olabileceğini göstermektedir. Çinli erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda serum ürik asid düzeyleri ile kemik metabolizması arasındaki ilişki incelenmiş. Toplam 943 erkek ve 4256 menopoz sonrası kadın çalışmaya alınmış. Serum ürik asit ve kemik dönüşüm belirteçleri (KDB'ler) düzeyleri diğer biyokimyasal özelliklerle birlikte değerlendirilmiş. Menapoz sonrası kadınlarda, osteoporoz prevalansı normoürisemik gruba kıyasla hiperürisemi grubunda önemli ölçüde düşük saptanmış. Kadınlarda serum ürik asit düzeyi, yaş, vücut kitle indeksi, HbA1c, düşük kütle, visseral ve subkütan yağ alanları, albümin, 25-hidroksivitamin D3 ve paratiroid hormonu ayarlandıktan sonra osteoporoz ile önemli bir şekilde ilişkili olduğu saptanmış. Çalışmanın sonucunda ürik asidin Çindeki menopoz sonrası kadınlarda vücut kompozisyonundan bağımsız olarak kemik metabolizması üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu öne sürülmüş(89).Bizim çalışmamızda ise femur boynu KMY ne göre osteoporotik olanlarda ürik asit düzeyleri daha yüksek saptandı.

Nawawi ve arkadaşları postmenapozal osteoporozu olan bireylerde kemik sağlığını değerlendirmede serum total alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalan fosfataz ve idrar deoksipiridinolinin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü ile kemik mineral yoğunluğu ile bu kemik belirteçleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırmış.Çalışmaya hormon replazman tedavisi alan ve almayan osteoporotik bireyler ve kontrol grubu alınmış.Çalışmada, kemik mineral yoğunluğu ile teyit edilmiş osteoporozlu 42 postmenopozal kadın ve 35 kontrol grubu alınmış. Serum Total ALP, kemik spesifik ALP ve idrar deoksipiridinalin düzeyleri ölçülmüş. Her üç biyokimyasal kemik belirteci de benzer şekilde orta düzeyde tanısal duyarlılık sergiledi, ancak en yüksek tanısal özgüllüğe sahip olan deoksipiridinalin olduğu görülmüş. HRT almayan hastalarda, kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek serum TALP, kemik spesifik ALP ve idrar deoksipiridinalin düzeyleri gözlenlenmiş. HRT kullanan hastalar ile kontrol özneleri arasında üç kemik belirteci düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamış. Total ALP, kemik spesifik ALP veya deoksipiridinalinile KMY arasında hem kontrol grubunda hem de hastalarda anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiş. Bu nedenle, biyokimyasal kemik belirteçleri postmenopozal osteoporoz teşhisinde etkili olmasa da tedaviye yanıtın izlenmesi ve takip edilmesinde rol oynayabilirler. HRT tedavisi postmenopozal osteoporozun kemik dönüşümünü azaltır. Bizim çalışmamızda da femur boynuna göre tskoru ve KMY ile ALP arasında negatif korelasyon görüldü(90).

Amerika'da yapılan bir başka çalışmada 2005-2014 yılları arasında prediyabetik bireylerin osteopeni, osteoporoz ve kemik mineral yoğunluğu eğilimleri değerlendirilmiş. 40 yaş üstü prediyabetik bireyler, 60 yaş üstü postmenopozal

kadınlar ve 60 yaş altı erkek bireyler değerlendirilmiş. NGR sahip bireylerin femur boynuna göre osteopeni ve osteoporoz sıklığında artış, kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu görülmüş. 40 yaş üstü prediyabetik yetişkinlerde femur boynu ve vertebraya göre KMY'de düşüş izlenmiş, osteopeni ve osteoporoz prevalansı artış eğiliminde olmuş. Prediyabetli bireylerin femur boynunda KMY NGR sahip bireylere göre daha yüksek, femur boynuna göre osteopeni ve osteoporoz sıklığının NGR sahip bireylere göre daha az olduğu görülmüş. Fakat femur boynuna göre kırık riskinin prediyabetlilerde daha fazla olduğu saptanmış(4).

Diyabet ve prediyabetten bağımsız olarak tüm grubumuz da lomber vertebra için VKİ> 28 ve üzeri olanlarda lomber vertebra zskoru için -1 ve üzeri olan vaka sayımızı daha fazla bulduk. Postmenopozal kadınlarda osteoporozun risk faktörlerini belirlemek amacıyla Çin'de yapılan bir çalışmada düşük VKİ'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan 524 postmenopozal kadın bireyin düşük VKİ ile osteoporoz varlığı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüş. Bizim çalışmamıza alınan bireyler içinde L1-L4 vertebra z skoruna göre VKİ yüksek olanların kemik mineral yoğunluğunun daha yüksek olduğu saptandı. Femur boynu z skoruna göre ise obezite ile ilişkili anlamlı bir fark saptanmadı. Burada femur ve vertebra z skoruna göre benzer ilişkinin olmaması, vertebra'nın anatomik yapısına bağlı osteofitik değişikliklerin yanlış KMY'ne sebep olabilir mi sorusu ortaya çıkabilir. Hastaların kantitatif bilgisayarlı tomografi ile KMY ölçülerek değerlendirilmesi, böyle durumlarda önemlidir.

Bu çalışmamızda limitasyonumuz komplikasyonsuz diyabet vakalarının dahil edilmiş olmasıdır. Komplikasyonlu diyabet vakaları nasıldır bilinmiyor.

6. SONUÇ

Prediyabet ve diyabetin varlığı, normal bireylerle kıyaslandığında kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Postmenapozal kadınlarda diyabet ve prediyabet varlığı kemik sağlığını etkilemediğini bulduk. Sadece VKİ> 28 ve üzeri olanlarda lomber kemik mineral yoğunluğu normal olan vaka sayısı daha fazla tespit ettik. Femur için obezitenin olması bir farklılık oluşturmamaktadır. Bu farkın obezitesi olan bireylerdeki dejeneratif kemik hastalığına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfützner A, Beyer J. Bone mineral densityand bone metabolism in diabetesmellitus. HormMetabRes [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 19];29(11):584–91. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9479561/

2. Rathinavelu S, Guidry-Elizondo C, Banu J. MolecularModulation of OsteoblastsandOsteoclasts in Type 2 Diabetes. J DiabetesRes [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 19];2018. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30525054/

3. Xu Y, Wu Q. Trends in osteoporosisandmean bone densityamongtype 2 diabetespatients in the US from 2005 to 2014. SciRep [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 19];11(1). Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580184/

4. Chen C, Chen Q, Nie B, Zhang H, Zhai H, Zhao L, et al. Trends in Bone Mineral Density, Osteoporosis, andOsteopeniaAmong U.S. AdultsWithPrediabetes, 2005-2014. DiabetesCare [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Dec 19];43(5):1008–15. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144169/

5. DiabetesMellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [cited 2023 Dec 19]; Availablefrom: www.bayt.com.tr

6. Medline ® Abstractfor Reference 2 of "Type 2 diabetesmellitus: Prevalenceand risk factors" - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. Availablefrom: https://www.uptodate.com/contents/type-2-diabetes-mellitus-prevalence-and-risk-factors/abstract/2

7. Magliano DJ, Boyko EJ, committee IDA 10th editionscientific. IDF DIABETES ATLAS. IDF DIABETES ATLAS [Internet] Brussels [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 19];1–141. Availablefrom: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/

8. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incidentandprevalentcases in childrenandadults. Diabetologia [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 19];64(12):2741–50. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599655/

9. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, et al. Prevalence of diagnosedtype 1 andtype 2 diabetesamong US adults in 2016 and 2017: populationbasedstudy. BMJ [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 19];362. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181166/

10. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. UndiagnosedDiabetes in U.S. Adults: PrevalenceandTrends. DiabetesCare [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Dec 19];45(9):1994–2002. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817030/

11. NationalDiabetesStatistics Report | Diabetes | CDC [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. Availablefrom: https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-

report/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdiabetes%2Fdata%2Fstatistics%2Fstatistics-report.html%20(

12. Xie J, Wang M, Long Z, Ning H, Li J, Cao Y, et al. Global burden of type 2 diabetes in adolescentsandyoungadults, 1990-2019: systematicanalysis of the Global Burden of DiseaseStudy 2019. BMJ [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 19];379. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740855/

13. IDF Diabetes Atlas 9th Edition Committee. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019 [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 19]. Availablefrom: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf

14. Dhatariya KK, Umpierrez GE, Crandall JP. 210 – DiabetesMellitus. Goldman-CecilMedicine. 2023;1534–1551.e1.

15. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide toPreventionandTreatment of Osteoporosis. OsteoporosInt [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2023 Dec 19];25(10):2359–81. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182228/

16. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hipfractures in theelderly: a world-wideprojection. OsteoporosInt [Internet]. 1992 Nov [cited 2023 Dec 19];2(6):285–9. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1421796/

17. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hipfractureandprevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. OsteoporosInt [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Dec 19];23(3):949–55. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21594756/

18. THE MIDDLE EAST & AFRICA REGIONAL AUDIT. [cited 2023 Dec 19]; Availablefrom: www.iofbonehealth.org

19. ARASIL T. Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon - Özel Konular [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 19];5(3):6–10. Availablefrom: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-osteoporoz-epidemiyolojisi-ve-turkiye-verileri-63544.html

20. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excessmortalityfollowinghipfracture: a systematicepidemiologicalreview. OsteoporosInt [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 Dec 19];20(10):1633–50. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19421703/

21. Giversen IM. Time trends of mortalityafterfirsthipfractures. OsteoporosInt [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Dec 19];18(6):721–32. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216129/

22. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-termmortalityfollowingfractures at different skeletal sites: a population-basedcohortstudy. OsteoporosInt [Internet]. 2013 May [cited 2023 Dec 19];24(5):1689–96. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212281/

23. YAZIM KOMİTESİ ve ÇALIŞMA GRUBU. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 19]. Availablefrom: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH2022.pdf?a=1

24. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--thematerialandstructuralbasis of bone strengthandfragility. N Engl J Med [Internet]. 2006 May 25 [cited 2023 Dec 19];354(21):2250–61. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16723616/

25. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB, et al. Changes in bone mineral density of theproximal femur and spine withaging. Differencesbetweenthepostmenopausalandsenileosteoporosissyndromes. J ClinInvest [Internet]. 1982 [cited 2023 Dec 19];70(4):716–23. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7119111/

26. Mosekilde L. Age-relatedchanges in vertebral trabecular bone architecture--assessedby a newmethod. Bone [Internet]. 1988 [cited 2023 Dec 22];9(4):247–50. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3048340/

27. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PWF, et al. Risk factorsforlongitudinal bone loss in elderly men andwomen: theFraminghamOsteoporosisStudy. J Bone MinerRes [Internet]. 2000 [cited 2023 Dec 19];15(4):710–20. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10780863/

28. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinicalpracticeguidelinesforthediagnosisandmanagement of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ [Internet]. 2010 Nov 23 [cited 2023 Dec 19];182(17):1864–73. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940232/

29. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in theEuropeanUnion: a compendium of country-specificreports. ArchOsteoporos[Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 Dec 19];8(1). Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113838/

30. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. Theclinicaldiagnosis of osteoporosis: a positionstatementfromtheNational Bone HealthAllianceWorkingGroup. OsteoporosInt [Internet]. 2014 May 1 [cited 2023 Dec 19];25(5):1439–43. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577348/

31. Kanis JA, Kanis JA. Assessment of fracture risk anditsapplicationtoscreeningforpostmenopausalosteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO StudyGroup. OsteoporosInt [Internet]. 1994 Nov [cited 2023 Dec 19];4(6):368–81. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7696835/

32. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral densityandfractureburden in postmenopausalwomen. CMAJ [Internet]. 2007 Sep 11 [cited 2023 Dec 19];177(6):575–80. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17846439/

33. The International SocietyforClinical OFFICIAL POSITIONS. [cited 2023 Dec 19]; Availablefrom: www.iscd.org

34. PediatricPositions - ISCD [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. Availablefrom: https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/

35. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. ExecutiveSummary of the 2019 ISCD Position Development Conference on MonitoringTreatment, DXA Cross-calibrationandLeastSignificantChange, Spinal CordInjury, Peri-prostheticandOrthopedic Bone Health, Transgender Medicine, andPediatrics. J ClinDensitom [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Dec 19];22(4):453–71. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400968/

36. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. AmericanAssociation of ClinicalEndocrinologistsMedicalGuidelinesforClinicalPracticeforthediagnosisandtreatment of postmenopausalosteoporosis. EndocrPract [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2023 Dec 19];16 Suppl 3(Suppl 3):1–37. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224201/

37. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identificationandfractureoutcomes of undiagnosedlow bone mineral density in postmenopausalwomen: resultsfromtheNationalOsteoporosis Risk Assessment. JAMA [Internet]. 2001 Dec 12 [cited 2023 Dec 19];286(22):2815–22. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11735756/

38. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axialandappendicular bone densitypredictfractures in olderwomen. J Bone MinerRes [Internet]. 1992 [cited 2023 Dec 19];7(6):633–8. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1414481/

39. 2013 ISCD OfficialPositions-Adult.

40. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, et al. Updateddata on proximal femur bone mineral levels of US adults. OsteoporosInt [Internet]. 1998 [cited 2023 Dec 19];8(5):468–89. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850356/

41. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX Facts. Journal of Bone and Mineral Research [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2023 Dec 19];24(6):975–9. Availablefrom: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.090402

42. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. NationalOsteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide toPreventionandTreatment of Osteoporosisandthe World HealthOrganizationFracture Risk AssessmentTool (FRAX): what they meantothe bone densitometristand bone technologist. J ClinDensitom [Internet]. 2008 Oct [cited 2023 Dec 19];11(4):473–7. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18562228/

43. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, et al. Theimpact of a FRAX-basedinterventionthreshold in Turkey: the FRAX-TURK study. ArchOsteoporos [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Dec 19];7(1–2):229–35. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23060308/

44. Bonjour P, Compston J, Dawson-Hughes B, Delmas P, Lyon HEH, Ms F, et al. Members, observersandsecretariat. [cited 2023 Dec 19]; Availablefrom: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html

45. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK, et al. ScreeningtoPreventOsteoporoticFractures: UpdatedEvidence Report andSystematicReviewforthe US Preventive Services Task Force. JAMA [Internet]. 2018 Jun 26 [cited 2023 Dec 19];319(24):2532–51. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946734/

46. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinicaluse of bone densitometry: scientificreview. JAMA [Internet]. 2002 Oct 16 [cited 2023 Dec 19];288(15):1889–97. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377088/

47. Management of osteoporosis in postmenopausalwomen: the 2021 positionstatement of The North AmericanMenopauseSociety. Menopause [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Dec 19];28(9):973–97. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448749/

48. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Europeanguidanceforthediagnosisandmanagement of osteoporosis in postmenopausalwomen. OsteoporosInt [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Dec 19];24(1):23–57. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079689/

49. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Earlydietandpeak bone mass: 20 yearfollow-up of a randomizedtrial of earlydiet in infantsbornpreterm. Bone [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Dec 19];45(1):142–9. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19306955/

50. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men andwomen: theFraminghamOsteoporosisStudy. J Bone MinerRes [Internet]. 2000 [cited 2023 Dec 19];15(12):2504–12. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11127216/

51. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparativefracture risk in vegetariansandnonvegetarians in EPIC-Oxford. Eur J ClinNutr [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Dec 19];61(12):1400–6. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17299475/

52. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, et al. Sodiumand bone health: impact of moderatelyhighandlow salt intakes on calciummetabolism in postmenopausalwomen. J Bone MinerRes [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Dec 19];23(9):1477–85. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18410231/

53. AC R, CL T, AL Y, HB DV. Dietary Reference IntakesforCalciumand Vitamin D. Dietary Reference IntakesforCalciumand Vitamin D [Internet]. 2011 Mar 30 [cited 2023 Dec 19]; Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796828/

54. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Healthrisksandbenefitsfromcalciumand vitamin D supplementation: Women'sHealthInitiativeclinicaltrialandcohortstudy. OsteoporosInt [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Dec 19];24(2):567–80. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23208074/

55. Guéguen L, Pointillart A. Thebioavailability of dietarycalcium. J Am CollNutr [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2023 Dec 19];19(2 Suppl):119S-136S. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10759138/

56. Moyer VA. Vitamin D andcalciumsupplementationtopreventfractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendationstatement. Ann InternMed [Internet]. 2013

May 7 [cited 2023 Dec 19];158(9):691–6. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440163/

57. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacyamongpostmenopausal North Americanwomenreceivingosteoporosistherapy. J ClinEndocrinolMetab [Internet]. 2005 Jun [cited 2023 Dec 19];90(6):3215–24. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15797954/

58. Looker AC, Pfeiffer CM, LacherDA,Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 comparedwith 2000-2004. Am J ClinNutr [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2023 Dec 19];88(6):1519–27. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064511/

59. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcoholintake as a risk factorforfracture. OsteoporosInt [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 19];16(7):737–42. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15455194/

60. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcoholand bone: review of doseeffectsandmechanisms. OsteoporosInt [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Dec 19];23(1):1–16. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21927919/

61. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, et al. Risk factorsforlow bone mass in healthy 40-60 yearoldwomen: a systematicreview of theliterature. OsteoporosInt [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Dec 19];20(1):1–21. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523710/

62. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, teaandcaffeineconsumption in relationtoosteoporoticfracture risk in a cohort of Swedishwomen. OsteoporosInt [Internet]. 2006 Jul [cited 2023 Dec 19];17(7):1055–64. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758142/

63. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobaccoexposure as a predictivefactorfordecreased bone mineral content. NicotineTobRes [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Dec 19];7(5):719–24. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16191742/

64. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smokingincreases bone lossanddecreases intestinal calciumabsorption. J Bone MinerRes [Internet]. 1999 [cited 2023 Dec 19];14(2):215–20. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933475/

65. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T. Theimportance of trunkmusclestrengthforbalance, functionalperformance, andfallprevention in seniors: a systematicreview. Sports Med [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Dec 19];43(7):627–41. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568373/

66. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JCT. Effectiveexerciseforthеprevention of falls: a systematicreviewand meta-analysis. J Am GeriatrSoc [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Dec 19];56(12):2234–43. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19093923/

67. Choi M, Hector M. Effectiveness of interventionprograms in preventingfalls: a systematicreview of recent 10 yearsand meta-analysis. J Am MedDirAssoc [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 19];13(2):188.e13-188.e21. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680249/

68. Cummings SR. Treatableanduntreatable risk factorsforhipfracture. Bone [Internet]. 1996 [cited 2023 Dec 19];18(3 Suppl):S165–7. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777083/

69. Chan KM, Anderson M, Lau EMC. Exerciseinterventions: defusingtheworld'sosteoporosis time bomb. Bull World Health Organ [Internet]. 2003 [cited 2023 Dec 19];81(11):827. Availablefrom: /pmc/articles/PMC2572346/?report=abstract

70. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. EndocrPract [Internet]. 2020 May 15 [cited 2023 Dec 19];26(Suppl 1):1–46. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427503/

71. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide toPreventionandTreatment of Osteoporosis. Osteoporosis International [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2023 Dec 19];25(10):2359. Availablefrom: /pmc/articles/PMC4176573/

72. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatmentwithonce-weeklyalendronate 70 mg comparedwithonce-weeklyrisedronate 35 mg in womenwithpostmenopausalosteoporosis: a randomizeddouble-blindstudy. J Bone MinerRes [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Dec 19];20(1):141–51. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15619680/

73. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, Hochberg M, Burnett SAM, et al. Comparison of weeklytreatment of postmenopausalosteoporosiswithalendronateversusrisedronateover two years. J ClinEndocrinolMetab [Internet]. 2006 [cited 2023 Dec 19];91(7):2631–7. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16636120/

74. Black DM, Schwartz A V., Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuingorstoppingalendronateafter 5 years of treatment: theFractureIntervention Trial Long-termExtension (FLEX): a randomizedtrial. JAMA [Internet]. 2006 Dec 27 [cited 2023 Dec 19];296(24):2927–38. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190893/

75. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearlyzoledronicacidfortreatment of postmenopausalosteoporosis. N Engl J Med [Internet]. 2007 May 3 [cited 2023 Dec 19];356(18):1809–22. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476007/

76. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, et al. FracturePreventionwithZoledronate in OlderWomenwithOsteopenia. N Engl J Med [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2023 Dec 19];379(25):2407–16. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575489/

77. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, Cauley JA, Chesnut CH, Ensrud KE, et al. Oral dailyibandronateprevents bone loss in earlypostmenopausalwomenwithoutosteoporosis. J Bone MinerRes [Internet]. 2004 Jan [cited 2023 Dec 19];19(1):11–8. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14753731/

78. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronateadministereddailyorintermittently on fracture risk in

postmenopausalosteoporosis. J Bone MinerRes [Internet]. 2004 [cited 2023 Dec 19];19(8):1241–9. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231010/

79. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safetyandefficacy of risedronate in patientswithage-relatedreduced renal function as estimatedbytheCockcroftandGaultmethod: a pooledanalysis of nine clinicaltrials. J Bone MinerRes [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Dec 19];20(12):2105–15. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16294264/

80. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronickidneydiseaseandend-stage renal disease. CurrOsteoporosRep [Internet]. 2005 [cited 2023 Dec 19];3(1):5–12. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16036095/

81. Woo S Bin, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonatesandosteonecrosis of thejaws. Ann InternMed [Internet]. 2006 May 16 [cited 2023 Dec 19];144(10):753–61. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702591/

82. Bilezikian JP. Osteonecrosis of thejaw--do bisphosphonatespose a risk? N Engl J Med [Internet]. 2006 Nov 30 [cited 2023 Dec 19];355(22):2278–81. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135582/

83. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associatedosteonecrosis of thejaw: report of a taskforce of theAmericanSocietyfor Bone and Mineral Research. J Bone MinerRes [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Dec 19];22(10):1479–91. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17663640/

84. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in PostmenopausalWomen: An EndocrineSocietyGuideline Update. J ClinEndocrinolMetab [Internet]. 2020 Jan 8 [cited 2023 Dec 19];105(3). Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068863/

85. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumabforprevention of fractures in postmenopausalwomenwithosteoporosis. N Engl J Med [Internet]. 2009 Aug 20 [cited 2023 Dec 19];361(8):756–65. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671655/

86. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone densityandturnover in postmenopausalwomenwithlow bone massafterlong-termcontinued, discontinued, andrestarting of therapy: a randomizedblindedphase 2 clinicaltrial. Bone [Internet]. 2008 [cited 2023 Dec 19];43(2):222–9. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539106/

87. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomizedtrial of nasalspraysalmoncalcitonin in postmenopausalwomenwithestablishedosteoporosis: Thepreventrecurrence of osteoporoticfracturesstudy. AmericanJournal of Medicine [Internet]. 2000 Sep [cited 2023 Dec 19];109(4):267–76. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10996576/

88. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetesmellitus a risk forosteoporosis? ExpClinEndocrinolDiabetes [Internet]. 2001 [cited 2023 Dec 19];109 Suppl 2(SUPPL. 2). Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11460594/

89. Yan DD, Wang J, Hou XH, Bao YQ, Zhang ZL, Hu C, et al. Association of serum uricacidlevelswithosteoporosisand bone turnovermarkers in a Chinesepopulation. ActaPharmacol Sin [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Dec 19];39(4):626–32. Availablefrom: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239351/

90. Nawawi H, Yazid T, Ismail N, Mohamad A, ImaNirwana S, Khalid B. Serum bone specific alkaline phosphataseandurinarydeoxypyridinoline in postmenopausalosteoporosis. 23(2):79–88.