T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANAN POSTMENOPOZAL KADINLARDA OSTEOPOROZ RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuncay Başakçı

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANAN POSTMENOPOZAL KADINLARDA OSTEOPOROZ RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuncay Başakçı

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Meltem Sertbaş

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul/2026

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazım aşamalarında bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, akademik hayatımda her zaman örnek aldığım, sabrı ve destekleriyle yanımda olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Meltem Sertbaş'a,

Eğitim sürecinde üzerimde çok emekleri bulunan hocalarım sayın Prof. Dr. Ali Özdemir, Prof. Dr. Yaşar Sertbaş, Doç. Dr. Nalan Okuroğlu'na,

Üniversite yıllarından itibaren hayatımın en önemli yol arkadaşlarından biri olan, dostluğuyla her zaman güç veren, iyi ve zor günlerimi paylaştığım, uzmanlık eğitimim boyunca da birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli arkadaşım **Dr. Volkan Yarar**'a, sarsılmaz dostluğu, desteği ve hayatıma kattığı tüm güzel anılar için gönülden teşekkür ederim

Hayatım boyunca varlığıyla bana güç veren, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiren, iyi ve zor günlerimde yanımda olan kıymetli kardeşim Sergen Başakçı'ya sonsuz sevgi, teşekkür ve minnetlerimi sunarım

Hem mesleki hem de sosyal olarak her an yanımda bulunan Batuhan ve İrem'e,

Hayatımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de duaları ve destekleriyle daima yanımda olan kıymetli aileme,

Varlıklarıyla her zaman güç veren, destek ve ilgilerini esirgemeyen kıymetli Rahmi Bayrak ve Semra Bayrak'a,

Mesleğimin ve akademik hayatımın getirdiği tüm zorlukları benimle birliktegöğüsleyen, tezimin her aşamasında sabrını, sevgisini ve desteğini esirgemeyerek en büyük motivasyon kaynağım olan sevgili eşim Dr. Özlem Bayrak Başakçı'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
İÇİNDEKİLER v
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ÖZET xii
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Osteoporoz 3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Kemik Biyolojisi 5
2.1.4. Kemik Remodeling Döngüsü 6
2.1.4.1. Aktivasyon Fazı 7
2.1.4.2. Rezorpsiyon Fazı 7
2.1.4.3. Reversiyon Fazı 7
2.1.4.4. Formasyon Fazı 7
2.1.4.5. Mineralizasyon Fazı 8
2.1.4.6. Remodeling Döngüsünün Düzenlenmesi 8
2.1.5. Osteoporoz Patogenezi 8
2.1.5.1. Tepe Kemik Kütlesi ve Osteoporoz 8
2.1.5.2 Yaşlanma ve Kemik Kaybı 9
2.1.5.3. Östrojen Eksikliği 9
2.1.5.4. RANK/RANKL/OPG Sistemi 9
2.1.5.5. İnflamasyonun Rolü 10
2.1.5.6. Oksidatif Stres ve Hücresel Yaşlanma 10
2.1.5.7. Genetik Faktörler 10
2.1.6. Osteoporoz Risk Faktörleri 11
2.1.6.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri 11
2.1.6.2. Osteoporoz ile İlişkili İlaçlar 11
2.1.6.3. Sekonder Osteoporoz Nedenleri 12

2.1.7. Osteoporoz Tanısı 12
2.1.7.1. Klinik Değerlendirme ve Fizik Muayene 12
2.1.7.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü 13
2.1.7.3. Vertebral Kırık Değerlendirmesi 13
2.1.7.4. FRAX Kırık Risk Değerlendirme Aracı 13
2.1.7.5. Laboratuvar Değerlendirmesi 14
2.1.7.6. Kemik Döngü Belirteçleri 14
2.1.8. Osteoporotik Kırıklar 14
2.1.8.1. Vertebra Kırıkları: 14
2.1.8.2. Kalça Kırıkları: 15
2.1.8.3. Distal Radius Kırıkları: 15
2.1.8.4. Proksimal Humerus Kırıkları: 15
2.2. Postmenopozal Osteoporoz 15
2.2.1. Menopoz ve Kemik Metabolizması 15
2.2.2. Östrojen Eksikliği ve Kemik Kaybı 15
2.2.3. Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Risk Faktörleri 16
2.2.4. Postmenopozal Osteoporozun Klinik Önemi 16
2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Kemik Sağlığı 16
2.3.1. Diyabetik Kemik Hastalığı 16
2.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kırık Riski Paradoksu 17
2.3.3. İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Kemik Kalitesi 17
2.3.4. Diyabette Osteoblast ve Osteoklast Fonksiyonları 17
2.3.5. Oksidatif Stres ve İnflamasyon 17
2.3.6. Diyabetik Komplikasyonlar ve Kırık Riski 18
2.3.7. Postmenopozal Diyabetik Kadınlarda Kemik Sağlığı 18
2.4. Antidiyabetik Tedaviler ve Kemik Sağlığı 18
2.4.1. Metformin 19
2.4.2. Sulfonilüreler 19
2.4.3. İnsülin 19
2.4.4. Tiyazolidindionlar 19
2.4.5. DPP-4 İnhibitörleri ve GLP-1 Reseptör Agonistleri: 19
2.5. SGLT2 İnhibitörleri ve Kemik Metabolizması 19
2.5.1. SGLT2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması 19
2.5.2. SGLT2 İnhibitörlerinin Kemik Üzerindeki Olası Etki Mekanizmaları 20
2.5.3. Fosfat Metabolizması ve FGF-23 Ekseni 21
2.5.4. Parathormon ve D Vitamini Üzerine Etkileri 21
2.5.5. Kemik Döngü Belirteçleri Üzerine Etkileri 21

2.5.6. SGLT2 İnhibitörleri ve Kemik Mineral Yoğunluğu 22
2.5.7. SGLT2 İnhibitörleri ve Kırık Riski 22
2.5.8. İlaçlar Arasındaki Farklılıklar ve Klinik Bulgular 22
2.5.9. Güncel Yaklaşım ve Klinik Önemi 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. Araştırmanın Tipi ve Tasarımı 24
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman 24
3.3. Araştırma Evreni ve Örneklem 24
3.4. Dahil Edilme Kriterleri 25
3.5. Dışlanma Kriterleri 25
3.6. Veri Toplama Yöntemi 26
3.6.1. Demografik Veriler 26
3.6.2. Laboratuvar Verileri 26
3.6.3. DXA Verileri 27
3.7. Osteoporoz ve Osteopeni Tanımı 27
3.8. Çalışmanın Değişkenleri 27
3.8.1. Bağımlı Değişkenler 27
3.8.2. Bağımsız Değişkenler 27
3.9. Etik Kurul Onayı 28
3.10. İstatistiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 48
7. KAYNAKLAR 50
8. EKLER 56

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Demografik Verilerin Vaka-Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması 29

Tablo 2. Laboratuar Parametrelerinin Vaka-Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması ... 31

Tablo 3. Kemik Parametrelerinin Vaka-Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması 33

Tablo 4. T-Skoruna Göre Osteoporoz Tanısının Vaka-Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması 34

Tablo 5. Osteoporoz Gelişimine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi..... 35

Tablo 6. Osteopeni Gelişimine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi..... 36

Tablo 7. Osteoporoz ve Osteopeni Birlikte Gelişimine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi 37

Tablo 8. SGLT2 İnhibitörü Kullanım Süresi ile Kemik Mineral Yoğunluğu Parametreleri Arasındaki Spearman Korelasyon Analizi (Vaka Grubu, n=130) 39

Tablo 9. Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanımının Kemik Parametreleri Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması 40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kemik remodeling döngüsü 6

Şekil 2. RANK/RANKL/OPG sistemi 10

Şekil 3. SGLT inhibitörlerinin mekanizması 20

SİMGELER VE KISALTMALAR

T2DM: Tip 2 DiabetesMellitus

SGLT2: Sodyum-Glukoz Kotransporter-2

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

DXA / DEXA: Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometri

BMD: Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)

FRAX: Fracture Risk AssessmentTool

FGF-23: Fibroblast Growth Factor-23 (Fibroblast Büyüme Faktörü-23)

PTH: Parathormon

TSH: TiroidStimülan Hormon

IGF-1: Insulin-likeGrowth Factor-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1)

RANK: ReceptorActivator of NuclearFactor Kappa-B

RANKL: ReceptorActivator of NuclearFactor Kappa-B Ligand

OPG: Osteoprotegerin

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

AGE: Advanced GlycationEndProducts (İleri Glikasyon Son Ürünleri)

CTX: C-terminal Telopeptid

NTX: N-terminal Telopeptid

P1NP: Prokollajen Tip 1 N-Terminal Propeptid

TZD: Tiyazolidindion

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: LowDensity Lipoprotein

OH: Hidroksi (25-OH D vitamini ifadesinde)

WHO: World HealthOrganization (Dünya Sağlık Örgütü)

NIH: NationalInstitutes of Health

SPSS: Statistical PackagefortheSocialSciences

STROBE: StrengtheningtheReporting of ObservationalStudies in Epidemiology

SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANAN POSTMENOPOZAL KADINLARDA OSTEOPOROZ RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal tip 2 diabetesmellituslu (T2DM) kadınlarda sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörü kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY), osteopeni ve osteoporoz prevalansı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Retrospektif kesitsel olarak tasarlanan çalışmaya postmenopozal dönemde bulunan 258 T2DM'li kadın hasta dahil edildi. Hastaların 130'u SGLT2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin), 128'i ise yalnızca metformin kullanıyordu. Demografik özellikler, biyokimyasal parametreler ve dual enerji X-ışını absorbsiyometri (DXA) ile elde edilen KMY ölçümleri karşılaştırıldı. Osteoporoz ve osteopeni ile ilişkili faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: SGLT2 inhibitörü kullanan hastalar kontrol grubuna göre daha gençti (63,0 vs 66,0 yıl, p<0,001) ve menopoz süreleri daha kısaydı (13,0 vs 16,0 yıl, p<0,001). Femur boynu KMY [0,88 (0,79–0,97) vs 0,83 (0,74–0,94) g/cm², p=0,019] ve total femur KMY [0,98 (0,87–1,07) vs 0,93 (0,83–1,03) g/cm², p=0,008] SGLT2 grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Osteoporoz prevalansı SGLT2 grubunda %4,6, kontrol grubunda %14,8 olarak saptandı (p=0,006). Tek değişkenli analizde SGLT2 inhibitörü kullanımı osteoporoz riskinde azalma ile ilişkili bulundu (OR:0,278; %95 GA:0,107–0,720; p=0,008), ancak bu ilişki çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetti (OR:0,366; %95 GA:0,126–1,067; p=0,066). KMY parametreleri ile SGLT2 inhibitörü kullanım süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Dapagliflozin ve empagliflozin arasında kemik parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç: SGLT2 inhibitörü kullanımı postmenopozal T2DM'li kadınlarda düşük KMY veya artmış osteoporoz riski ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte gruplar arasındaki yaş ve menopoz süresi farklılıkları ile çalışmanın retrospektif tasarımı göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen bulguların prospektif ve daha geniş ölçekli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, SGLT2 inhibitörleri, osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, postmenopozaldönem.

EVALUATION OF THE EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS ON BONE MINERAL DENSITY AND OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Objective: Thisstudyaimedtoevaluatetheeffects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitoruse on bone mineral density (BMD) andtheprevalence of osteopeniaandosteoporosis in postmenopausalwomenwithtype 2 diabetesmellitus (T2DM).

Methods: Thisretrospectivecross-sectionalstudyincluded 258 postmenopausalwomenwith T2DM. Of thepatients, 130 wereusing an SGLT2 inhibitor (dapagliflozin orempagliflozin), and 128 wereusing metformin alone. Demographiccharacteristics, biochemicalparameters, and BMD measurementsobtainedviadual-energy X-ray absorptiometry (DXA) werecompared. Factorsassociatedwithosteoporosisandosteopeniawereevaluatedusinglogisticregressiona nalysis.

Results: Patientsusing SGLT2 inhibitorswereyounger (63.0 vs. 66.0 years, $p < 0.001$) and had a shorterduration of menopause (13.0 vs. 16.0 years, $p < 0.001$) comparedtothecontrolgroup. Femoralneck BMD [0,88 (0,79–0,97) vs 0,83 (0,74–0,94) g/cm², p=0,019]and total femur BMD [0,98 (0,87–1,07) vs 0,93 (0,83–1,03) g/cm², p=0,008]weresignificantlyhigher in the SGLT2 group. Theprevalence of osteoporosiswasfoundto be 4.6% in the SGLT2 groupand 14.8% in thecontrolgroup ($p = 0.006$). Inunivariateanalysis, SGLT2 inhibitorusewasassociatedwith a reduced risk of osteoporosis (OR: 0.278; 95% CI: 0.107–0.720; $p = 0.008$); however, thisassociationlostitsstatisticalsignificance in multivariateanalysis (OR: 0.366; 95% CI: 0.126–1.067; $p = 0.066$). No significantcorrelationwasobservedbetween BMD parametersandtheduration of SGLT2 inhibitoruse. No significantdifferencewasobservedbetween dapagliflozin andempagliflozinregarding bone parameters.

Conclusion: SGLT2 inhibitorusewas not associatedwithlow BMD or an increased risk of osteoporosis in postmenopausalwomenwith T2DM. However, consideringthedifferences in ageandmenopausaldurationbetweenthegroups, as well as

theretrospectivedesign of thestudy, thesefindingsneedto be confirmedbyprospectiveandlarger-scalestudies.

Keywords: Type 2 diabetesmellitus, SGLT2 inhibitors, osteoporosis, bone mineral density, postmenopausalperiod.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Giriş ve Amaç

Osteoporoz; kemik mineral yoğunluğunda azalma ve mikro-mimari bozulma sonucu kemik kırılganlığının artmasıyla karakterize, yaşlanan nüfusta ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan sistemik bir hastalıktır (1,2)Menopoz sonrası over kaynaklı östrojen azlığı kemik yıkımını hızlandırdığından, postmenopozal kadınlar bu hastalık açısından en yüksek riskli grubu oluşturur(3). Türkiye'de 50 yaş ve üzeri bireylerde yapılan FRAKTÜRK çalışması, bu yaş grubundaki kadınların yaklaşık %25'inde osteoporoz, %50'sinde ise osteopeni olduğunu göstermiştir (4) Ülkemizde 50 yaşındaki bir kadının yaşam boyu kalça kırığı geçirme olasılığı %15 gibi yüksek bir oranda seyretmektedir (5)

Kronik metabolik bir hastalık olan Tip 2 Diyabet (T2DM) de osteoporoz ve kırık riski ile yakından ilişkilidir. Erişkin Türk toplumunda diyabet prevalansı %13,7'ye ulaşarak ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir (6). Diyabetik kemik hastalığı, klasik osteoporozdan farklı olarak, BMD'nin normal veya yüksek bulunmasına rağmen kırık riskinin artmasıyla seyreden bir "kemik mineral yoğunluğu–kırık riski paradoksu" sunar (7,8). Bu durumun arkasında; ileri glikasyon son ürünlerinin kemik matriksinde birikmesi, kollajen yapısında bozulma, oksidatif stres ve kemik mikrovasküler hasarının yanı sıra; diyabetik retinopati ve nöropatiye bağlı düşme riskindeki artış yatmaktadır (9,10)

Diyabet tedavisinde glisemik kontrol kadar seçilen ilaçların kemik sağlığına etkileri de kritiktir. Tiyazolidindionlar kırık riskini belirgin şekilde artırırken; metformin, DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri genellikle nötr veya olumlu etkilere sahiptir (11) Son yıllarda kullanımı hızla yaygınlaşan SGLT2 inhibitörlerinin kemik üzerindeki etkileri ise moleküle göre farklılık gösterebilmektedir:

- Dapagliflozin: Bolinder ve arkadaşları tarafından yürütülen 102 haftalık çalışmada, bu ilacın kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngü belirteçleri üzerinde plaseboya göre olumsuz bir etkisi saptanmamıştır (12)
- Canagliflozin: Bilezikian ve arkadaşlarının verileri, canagliflozinin total kalça BMD'sinde plaseboya kıyasla küçük bir azalmaya (-%1,2) yol açabileceğini,

ancak bu durumun kısmen ilaca bağlı kilo kaybıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir (13,14)

SGLT2 inhibitörlerinin fosfat, FGF-23 ve parathormon ekseni üzerinden kemik metabolizmasını dolaylı olarak etkileyebileceğine dair mekanizmalar bildirilmiştir (15,16) Ancak klinik çalışmalardaki kırık verileri hala tartışmalıdır ve postmenopozal diyabetik kadınlar gibi yüksek riskli gruplarda daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır (17)

Çalışmanın Amacı: T2DM tanılı postmenopozal kadınlarda SGLT2 inhibitörü kullanımının kemik mineral yoğunluğu, osteopeni ve osteoporoz sıklığına etkilerini değerlendirmektir. Bu hastaları yalnızca metformin kullanan kontrol grubuyla demografik, biyokimyasal ve DXA parametreleri yönünden karşılaştırarak; yaş, menopoz süresi ve ilaç kullanımı gibi faktörlerin osteoporoz gelişimiyle ilişkisini non-parametrik analiz yöntemleriyle araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Osteoporoz; kemik kütlesinde azalma ve kemik mikro-mimarisinde bozulma sonucu kemik dayanıklılığının azalması ve buna bağlı olarak kırık riskinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (18,19). Günümüzde osteoporoz yalnızca düşük kemik mineral yoğunluğu ile tanımlanan bir hastalık değil, kemik gücünün azalması sonucunda ortaya çıkan bir kırılganlık sendromu olarak değerlendirilmektedir (20). Kemik gücü; kemik mineral yoğunluğu ve kemik kalitesinin birleşiminden oluşmakta olup, her iki bileşen de kırık riskinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (21)

Kemik mineral yoğunluğu, kemikteki mineral miktarının ölçülebilir bileşenini ifade ederken; kemik kalitesi; kemik mikro-mimarisi, kemik dönüşüm hızı, mineralizasyon derecesi, kollajen yapısı ve mikrohasar birikimi gibi özellikleri kapsamaktadır.(20,22) Bu nedenle benzer BMD değerine sahip bireylerde kırık riskinin farklılık göstermesi, kemik kalitesinin önemini ortaya koymaktadır (20). Ulusal Sağlık Enstitüleri osteoporozu, "kemik dayanıklılığında azalma sonucu kırık riskinde artışa yol açan iskelet hastalığı" olarak tanımlayarak bu iki bileşene vurgu yapmıştır (19)

Tanı ve Sınıflandırma

Osteoporoz tanısında altın standart yöntem dual enerji X-ışını absorbsiyometri ile BMD ölçümüdür (22). Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre tanıda genç erişkin referans popülasyonu esas alan T-skoru kullanılmaktadır (23,24)

Normal: T-skoru ≥ -1,0

Osteopeni: -1,0 ile -2,5 arası

Osteoporoz: T-skoru ≤ -2,5

Yerleşmiş Osteoporoz: T-skoru ≤ -2,5 ile birlikte bir veya daha fazla fragilite kırığı varlığı (23,25)

Etiyoloji

Osteoporoz, etiyolojik olarak primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. **Primer osteoporoz**, en sık görülen form olup postmenopozal ve senil osteoporoz olarak ikiye ayrılmaktadır (26). Postmenopozal osteoporoz östrojen eksikliğine bağlı gelişirken, senil osteoporoz yaşlanma ile ilişkili kemik kaybı sonucu ortaya çıkar (26,27)

Sekonder osteoporoz ise altta yatan hastalıklar (diyabet, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit) veya ilaç kullanımı sonucu gelişir (28,29). Özellikle glukokortikoidler, sekonder osteoporozun en yaygın ilaç kaynaklı nedenidir; bunun yanı sıra aromataz inhibitörleri ve bazı antiepileptik ilaçlar da kemik kaybını hızlandırmaktadır (27,30)

2.1.2. Epidemiyoloji

Osteoporoz, yaşlanan nüfusla birlikte küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Güncel veriler, 50 yaş üzerindeki kadınların yaklaşık üçte birinin ve erkeklerin beşte birinin yaşamları boyunca en az bir osteoporotik kırık geçireceğini göstermektedir ((31,32). Küresel olarak 200 milyondan fazla kadının bu hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir (32).

Kırıklar en sık vertebra, kalça ve distal radius bölgelerinde görülmektedir (31). Kalça kırıkları, cerrahi müdahale gereksinimi ve yüksek mortalite oranları nedeniyle osteoporozun en ciddi komplikasyonudur (18,31)). Avrupa genelinde osteoporotik kırıkların yıllık doğrudan maliyetinin 24 milyar Euro'yu aştığı ve bu rakamın dolaylı maliyetlerle 37 milyar Euro'ya ulaştığı bildirilmiştir (31).

Türkiye Verileri

Türkiye'de yapılan çalışmalar, özellikle 50 yaş üzerindeki kadınlarda osteoporoz prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir; femoral boyun bölgesinde osteoporoz prevalansı kadınlarda %33,3, erkeklerde ise %7,5 olarak saptanmıştır (33). Ülkemizde yaşlı nüfus artış hızının genel nüfus artış hızından daha yüksek olması (yıllık %0,468), osteoporozun önümüzdeki yıllarda sağlık sistemi üzerindeki yükünün daha da artacağını göstermektedir (5)

2.1.3. Kemik Biyolojisi

Kemik dokusu; organizmaya mekanik destek sağlayan, iç organları koruyan ve mineral homeostazında kritik rol oynayan dinamik bir bağ dokusudur (34). Geçmişteki statik yapı algısının aksine, günümüzde kemiğin yaşam boyu sürekli yenilenen ve metabolik olarak aktif bir organ olduğu kabul edilmektedir (34). Kemik, yapısal bir destek sunmanın yanı sıra kalsiyum ve fosfor gibi mineraller için temel depo görevi görür (34)

İnsan iskeleti, kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki temel yapıdan oluşur. İskeletin yaklaşık %80'ini oluşturan kortikal kemik, yüksek yoğunluğu ile mekanik dayanıklılıktan sorumludur. Trabeküler kemik ise süngerimsi bir yapıya sahiptir ve daha geniş bir yüzey alanına sahip olduğu için metabolik değişimlerden kortikal kemiğe göre daha hızlı etkilenmektedir (34)

Kemik dokusu organik ve inorganik bileşenlerin birleşiminden oluşur. Organik matriksin önemli bir kısmını tip I kollajen lifleri oluştururken, inorganik bileşenler kalsiyum ve fosfattan meydana gelir (35) Kemik dokusunun işlevselliği üç temel hücre tipi tarafından yönetilir:

Osteoblastlar: Mezenkimal kökenli hücreler olup kemik yapımından sorumludurlar (36)Osteoid adı verilen mineralize olmamış organik matriksi sentezleyerek kemik oluşum sürecini başlatırlar (37)

Osteoklastlar: Monosit-makrofaj serisinden köken alan çok çekirdekli hücrelerdir (38) Asidik bir ortam oluşturarak ve enzimler salgılayarak mineralize kemik matriksini parçalarlar (38)

Osteositler: Kemik dokusundaki hücrelerin yaklaşık %90-95'ini oluşturan olgun hücrelerdir. Matriks içerisindeki lakuna adı verilen boşluklarda yer alan bu hücreler, kemiğin mekanik uyarılara verdiği yanıtın düzenlenmesinde kilit rol oynarlar (35)

Kemik hücreleri arasındaki denge, **RANK/RANKL/OPG** sinyal yolu ile sağlanır. Osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilen RANKL, osteoklast öncüllerindeki RANK reseptörüne bağlanarak kemik yıkımını uyarır (38,39)Osteoprotegerin ise RANKL için bir yalancı reseptör görevi görerek bu bağlanmayı engeller ve aşırı kemik yıkımını baskılar (34,38)

2.1.4. Kemik Remodeling Döngüsü

Kemik dokusu, "remodeling" adı verilen bir süreçle sürekli yenilenir. Bu döngü, eski veya hasarlı kemiğin uzaklaştırılıp yerine yeni dokunun eklenmesini sağlayarak iskeletin mekanik gücünü korur ve mineral dengesini düzenler (34) Erişkin bireylerde her yıl iskelet kütlesinin belirli bir kısmı bu süreçten geçer. Remodeling döngüsü şu aşamalardan oluşur (40)

Aktivasyon: Osteoklast öncüllerinin sitokinler etkisiyle kemik yüzeyine çekilmesi ve farklılaşması (40)

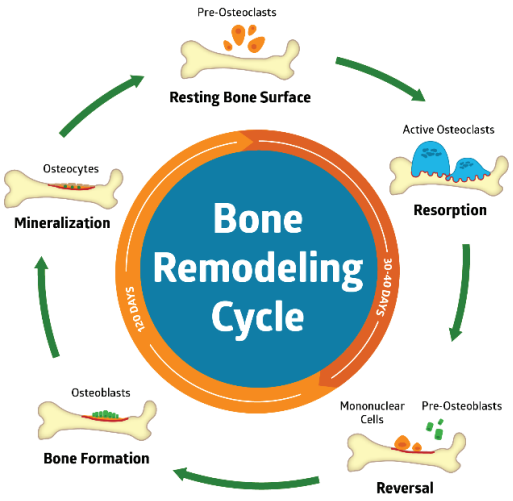
Rezorpsiyon: Aktif osteoklastların kemik dokusunu sindirerek küçük boşluklar oluşturması (34)

Reversiyon: Rezorpsiyonun sona erdiği ve yüzeyin yapım fazına hazırlandığı aşamadır; bu faz yaklaşık 4-5 hafta sürebilmektedir (28)

Formasyon: Osteoblastların rezorpsiyon alanına göç ederek yeni osteoid matriksini sentezlemesi (28,40)

Mineralizasyon: Sentezlenen osteoidin kalsiyum ve fosfat mineralleriyle sertleşerek döngünün tamamlanması (26,37)

Sağlıklı bir iskelette kemik yapımı ve yıkımı denge halindedir. Ancak yaşlanma veya hormonal değişimler gibi faktörlerle bu dengenin yıkım lehine bozulması, osteoporoz gibi klinik tabloların gelişimine neden olur (34,37)Kemik döngüsü beş basamaktan oluşmaktadır. (Şekil 1)



Şekil1. Kemik remodeling döngüsü

2.1.4.1. Aktivasyon Fazı

Kemik remodeling sürecinin başlangıç noktası olan aktivasyon fazı; mikrohasarlar, mekanik yüklenmedeki değişimler veya hormonal sinyallerle tetiklenir (35,40). Bu aşamada, kemik matriksi içerisinde mekanosensör olarak görev yapan osteositler, mekanik stresi algılayarak remodeling sürecini başlatacak sinyalleri salgılarlar (35) Aktivasyon süreciyle birlikte osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilen RANKL düzeylerinde artış görülürken, osteoprotegerin seviyelerinde azalma meydana gelir; bu durum osteoklast öncüllerinin aktivasyonuna zemin hazırlar (34)

2.1.4.2. Rezorpsiyon Fazı

Rezorpsiyon fazında, aktif hale gelen çok çekirdekli osteoklastlar kemik yüzeyine tutunarak Howshiplakünleri olarak bilinen rezorpsiyon alanlarını oluştururlar (34) Osteoklastlar, bu alana hidrojen iyonları ve proteolitik enzimler salgılayarak mineralize kemik matriksini ve organik dokuyu parçalarlar (34,38) Bu süreç sonucunda açığa çıkan kalsiyum ve fosfor sistemik dolaşıma katılarak mineral homeostazını destekler (34) Özellikle postmenopozal osteoporoz gibi durumlarda bu fazın kontrolsüz artışı, kemik kütlesinde belirgin kayıplara yol açar (28)

2.1.4.3. Reversiyon Fazı

Rezorpsiyonun tamamlanmasının ardından başlayan reversiyon fazı, kemik yıkımı ile yapımı arasındaki kritik geçiş dönemidir (40) Bu aşamada osteoklastlar apoptoza uğrar veya bölgeden uzaklaşır; yerlerine mononükleer hücreler geçerek rezorbe edilen yüzeyi temizler ve yeni kemik yapımı için biyokimyasal bir ortam hazırlar (28,40). Reversiyon fazı, osteoblast öncüllerinin bölgeye göçünü koordine ederek remodeling döngüsünün sürekliliğini sağlar (40)

2.1.4.4. Formasyon Fazı

Formasyon fazı, osteoblastların yeni kemik dokusunu aktif olarak sentezlediği aşamadır. Osteoblastlar, öncelikle büyük oranda tip I kollajenden oluşan ve mineralize olmamış organik matriks olan osteoidi üretirler (36,40) Bu süreç, rezorpsiyon fazına kıyasla daha uzun sürer ve kemik bütünlüğünün yeniden kazanılmasını sağlar (28,40) Görevini tamamlayan osteoblastların bir kısmı apoptoza uğrarken, bir kısmı kemik

yüzeyinde koruyucu hücreler olarak kalır, bir kısmı ise matriks içine gömülerek osteositlere dönüşür (36)

2.1.4.5. Mineralizasyon Fazı

Döngünün son basamağı olan mineralizasyon fazında, sentezlenen osteoid matriks içerisine kalsiyum ve fosfat mineralleri birikerek hidroksiapatit kristalleri formunda sertleşir (26,37) Kemik sertliği ve mekanik direnç bu aşamada kazanılır (34) Başarılı bir mineralizasyon süreci için vücutta yeterli düzeyde kalsiyum, fosfor ve D vitamini bulunması elzemdir; bu bileşenlerdeki eksiklikler kemik kalitesinde ciddi bozulmalara neden olur (28,37)

2.1.4.6. Remodeling Döngüsünün Düzenlenmesi

Kemik remodelingi; parathormon, D vitamini, büyüme hormonu ve cinsiyet steroidleri gibi sistemik hormonlar ile yerel sitokinler tarafından sıkı bir şekilde denetlenir (34,39). Özellikle östrojen, osteoklast aktivitesini doğrudan baskılayarak kemik kaybını önleyici bir rol üstlenir (37) RANK/RANKL/OPG ve Wnt/β-katenin sinyal yolları, bu dengeleme mekanizmasının merkezinde yer alır (38,39) Bu düzenleyici sistemlerdeki aksamalar, kemik metabolizmasının yıkım lehine kaymasına ve osteoporoz patogenezine zemin hazırlar (28,39)

2.1.5. Osteoporoz Patogenezi

Osteoporoz, kemik remodeling dengesinin rezorpsiyon lehine bozulmasıyla karakterize, multifaktöriyel bir hastalıktır (28,34) Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, yaşlanma süreci ve hormonal düzensizlikler birincil rol oynar. Bu süreçte kemik kütlesi ve mikromimari yapıda meydana gelen bozulmalar, kemik kırılganlığında artışla sonuçlanır (28,37)

2.1.5.1. Tepe Kemik Kütlesi ve Osteoporoz

Bireyin genellikle üçüncü on yılın sonunda (yaklaşık 30 yaş) ulaştığı maksimum kemik miktarı olan tepe kemik kütlesi, ileride gelişebilecek osteoporoz riskinin en güçlü belirleyicisidir (34) Çocukluk ve ergenlik dönemindeki beslenme (kalsiyum alımı), fiziksel aktivite ve hormonal denge, tepe kemik kütlesinin kalitesini belirleyerek yaşlılık dönemindeki kemik rezervini korur (28,37)

2.1.5.2 Yaşlanma ve Kemik Kaybı

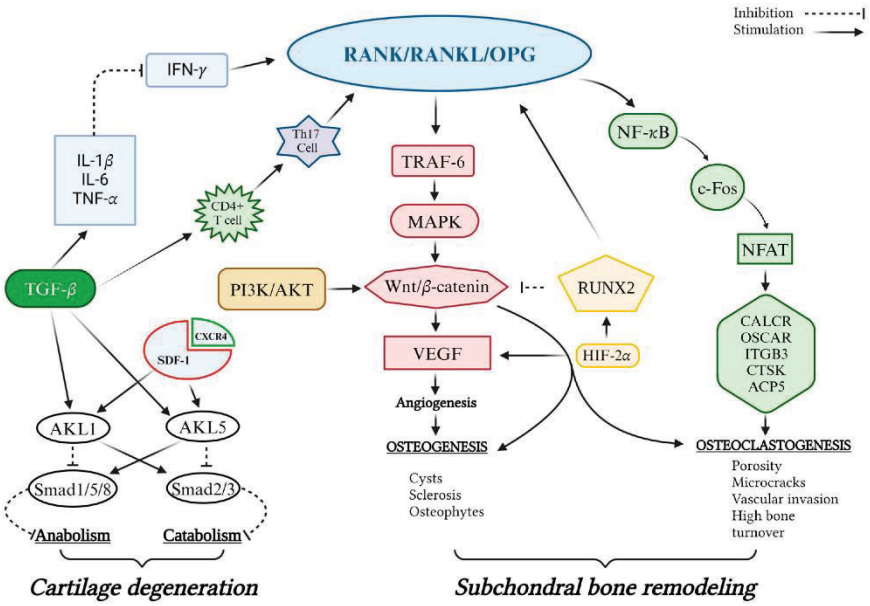
Yaşlanma süreciyle birlikte osteoblastların fonksiyonel kapasitesi azalırken, osteoklastik aktivite göreceli olarak baskın hale gelir (28,34) İleri yaşlarda kemik iliğindeki mezenkimal kök hücrelerin osteoblast (kemik hücresi) yerine adiposit (yağ hücresi) yönünde farklılaşma eğilimi göstermesi, kemik yapımını önemli ölçüde sınırlar (28) Ayrıca IGF-1 ve büyüme hormonu düzeylerindeki azalma, yaşlanmaya bağlı kemik kaybını (senil osteoporoz) derinleştiren temel faktörler arasındadır (28,37)

2.1.5.3. Östrojen Eksikliği

Postmenopozal osteoporozun temel patogenetik mekanizması östrojen eksikliğidir. Östrojen, fizyolojik koşullarda osteoklast oluşumunu baskılayarak bu hücrelerin apoptozunu hızlandırır ve kemik rezorpsiyonunu sınırlar (34,38) Menopoz sonrası östrojen düzeylerindeki ani düşüş, kemik remodeling dengesini yıkım lehine bozar (34) Bu süreçte osteoblast ve osteositlerden salgılanan RANKL seviyeleri artarken, koruyucu bir faktör olan osteoprotegerin seviyeleri azalır; bu dengesizlik osteoklast aktivitesini tetikleyerek hızlı kemik kaybına yol açar (38,39)

2.1.5.4. RANK/RANKL/OPG Sistemi

Kemik metabolizmasının moleküler düzeydeki en kritik düzenleyicisi RANK/RANKL/OPG sistemidir. RANK, osteoklast öncülleri üzerinde bulunan bir reseptördür; RANKL ise bu reseptöre bağlanarak osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlayan temel liganddır (38) OPG, RANKL'ye bağlanarak onun reseptörüyle etkileşimini engelleyen bir "yalancı reseptör" (decoyreceptor) görevi görür (34,38) Sağlıklı bir kemik dokusunda bu üçlü mekanizma denge halindeyken, osteoporozda RANKL/OPG oranı yükselerek patolojik kemik yıkımını başlatır (38,39)(Şekil 2)



Şekil2. RANK/RANKL/OPG sistemi

2.1.5.5. İnflamasyonun Rolü

İnflamatuvar süreçler ile kemik metabolizması arasındaki ilişki, "osteimmünoloji" kavramının temelini oluşturur. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF-α, RANKL ekspresyonunu artırarak osteoklastogenezi doğrudan uyarırlar (34,38) Özellikle östrojen eksikliği ve kronik inflamatuvar hastalıklar, bu sitokinlerin üretimini artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandıran bir ortam hazırlar(28,34)

2.1.5.6. Oksidatif Stres ve Hücresel Yaşlanma

Oksidatif stres, hücresel düzeyde osteoblast fonksiyonlarını baskılayarak ve osteosit ömrünü kısaltarak kemik kalitesini olumsuz etkiler (26) Serbest oksijen radikalleri, osteoklast aktivitesini artırırken yeni kemik yapımını engellemektedir (34) Yaşlanmayla birlikte mitokondriyal disfonksiyonun artması, kemik dokusunun rejenerasyon kapasitesini düşüren önemli bir biyolojik mekanizmadır (28)

2.1.5.7. Genetik Faktörler

Kemik mineral yoğunluğunun yaklaşık %60-80'i genetik faktörler tarafından belirlenmektedir (34) Özellikle tip I kollajen, D vitamini reseptörü ve OPG genlerindeki polimorfizmler, bireyin osteoporoz riskini ve tepe kemik kütlesini doğrudan etkiler (26)

2.1.6. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporozun multifaktöriyel yapısı, hastalığın gelişiminde pek çok değişkenin bir arada rol oynadığını göstermektedir. Bu faktörler klinik pratikte "değiştirilemeyen" ve "değiştirilebilir" olarak sınıflandırılır (28)

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

İleri Yaş: Yaşlanma, osteoblastik yapım kapasitesinin azalması ve hormonal değişimler nedeniyle en temel risk faktörüdür (28,34)

Kadın Cinsiyet ve Menopoz: Kadınlarda kemik kütlesinin daha düşük olması ve menopoz sonrası östrojen kaybı, prevalansı artıran ana unsurlardır (34,37)

Etnik Köken ve Aile Öyküsü: Beyaz ve Asya kökenli olmak ile birinci derece akrabalarda kalça kırığı öyküsü bulunması, riski belirgin şekilde artırır (28)

2.1.6.1. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Beslenme: Yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, sekonder hiperparatiroidiye yol açarak kemik kaybını hızlandırır (28,37)

Yaşam Tarzı: Sigara kullanımı osteoblastlar üzerinde toksik etki yaparken, alkol tüketimi kemik yapımını baskılar (34,37) Fiziksel aktivite eksikliği (sedanter yaşam) ise kemiğin mekanik uyarılardan mahrum kalmasına neden olur (35)

Düşük Vücut Kitle İndeksi: Düşük vücut ağırlığı, kemik üzerine binen mekanik yükün azalması ve düşük östrojen seviyeleri ile ilişkili olarak kırık riskini artırır (28,37)

2.1.6.2. Osteoporoz ile İlişkili İlaçlar

Bazı farmakolojik ajanlar kemik mineral yoğunluğunu doğrudan veya dolaylı yollarla azaltarak sekonder osteoporoza neden olur (37)

Glukokortikoidler: Sekonder osteoporozun en yaygın nedenidir; osteoblast apoptozunu artırırken kalsiyum emilimini azaltırlar (28,37)

Aromataz İnhibitörleri ve GnRH Analogları: Östrojen seviyelerini düşürerek kemik yıkımını uyarırlar (37)

Proton Pompa İnhibitörleri: Kalsiyum emilimini bozarak uzun dönemde kırık riskini artırabilirler (28,37)

Antiepileptikler ve Heparin: Kemik mineralizasyon süreçlerini ve osteoblastik aktiviteyi olumsuz yönde etkileyen diğer ajanlardır (37)

2.1.6.3. Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Osteoporoz olgularının önemli bir kısmı, altta yatan spesifik bir patolojiye veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen "sekonder osteoporoz" kategorisinde yer almaktadır (28) Sekonder nedenlerin doğru teşhis edilmesi, sadece kemik kaybını durdurmak için değil, aynı zamanda primer hastalığın yönetimi için de kritiktir (28,37)

Endokrin Bozukluklar: Hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu ve hipogonadizm kemik döngüsünü doğrudan etkileyen temel endokrin nedenlerdir (28,34) Son yıllarda Tip 2 DiyabetesMellitus, kemik mineral yoğunluğu normal görünse bile kemik kalitesini bozarak ve kırık riskini artırarak önemli bir sekonder neden olarak literatürde öne çıkmaktadır (28)

Gastrointestinal Hastalıklar: Çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi malabsorpsiyonla seyreden tablolar, kalsiyum ve D vitamini emilimini bozarak kemik kaybını tetikler (28,37)

Romatolojik ve Kronik Hastalıklar: Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamatuvar süreçler, proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF-α) aracılığıyla osteoklastik aktiviteyi artırır (34,38) Ayrıca kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, mineral metabolizmasını bozarak renal osteodistrofiye zemin hazırlar (28)

2.1.7. Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı; klinik öykü, risk faktörlerinin analizi, fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin entegrasyonu ile konulur (28) Tanı sürecindeki temel amaç, kırık gelişmeden önce düşük kemik kütlesine sahip bireyleri saptamak ve gelecekteki kırık riskini minimize etmektir (28,37)

2.1.7.1. Klinik Değerlendirme ve Fizik Muayene

Osteoporoz sıklıkla "sessiz bir hastalık" olarak ilerlediğinden, çoğu zaman ilk belirti bir fragilite kırığıdır (28). Fizik muayenede boy kısalması (yıllık >2 cm veya

toplam >4 cm kayıp), torasik kifoz artışı ve vertebral hassasiyet, asemptomatik vertebra kırıkları açısından uyarıcı kabul edilmelidir (28)

2.1.7.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometri altın standart yöntemdir (28) DXA, düşük radyasyon maruziyeti ve yüksek tekrarlanabilirliği sayesinde tanı ve tedavi takibinde temel araçtır (37)

T-Skoru: Hastanın KMY değerinin, genç sağlıklı erişkin popülasyonun ortalamasından kaç standart sapma uzak olduğunu gösterir (28) Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre:

T-skoru ≥ -1.0: Normal

-1.0 > T-skoru > -2.5: Osteopeni

T-skoru ≤ -2.5: Osteoporoz (28,34)

Z-Skoru: Hastanın KMY değerinin kendi yaş, cinsiyet ve etnik köken grubuyla karşılaştırılmasıdır. Özellikle premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde, sekonder bir nedenin varlığını sorgulamak için Z-skorunun -2.0'ın altında olması anlamlı kabul edilir (28)

2.1.7.3. Vertebral Kırık Değerlendirmesi

Vertebral kırıklar osteoporozun en yaygın komplikasyonu olmasına rağmen, bu kırıkların yaklaşık üçte ikisi klinik olarak sessiz kalır (28) Bu nedenle, riskli hastalarda lateral vertebra grafileri veya DXA üzerinden yapılan Vertebral Kırık Değerlendirmesi, tanısal doğruluğu artırmak için rutin değerlendirmeye dahil edilmelidir (28)

2.1.7.4. FRAX Kırık Risk Değerlendirme Aracı

Kemik mineral yoğunluğu tek başına kırık riskini tam olarak öngöremeyebilir. FRAX, bireyin önümüzdeki 10 yıl içindeki majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı olasılığını hesaplayan bilgisayar tabanlı bir algoritmadır (28) FRAX; yaş, vücut kitle indeksi, sigara/alkol kullanımı, glukokortikoid tedavisi ve romatoid artrit gibi klinik risk faktörlerini KMY verisiyle birleştirerek daha kapsamlı bir risk profili sunar (28,37) Özellikle osteopenik sınırdaki hastalarda tedaviye başlama kararında kritik bir rehberdir (28)

2.1.7.5. Laboratuvar Değerlendirmesi

Osteoporoz tanısında laboratuvar incelemeleri doğrudan tanı koydurucu olmasa da sekonder nedenlerin dışlanması ve kemik metabolizmasının temel düzeyde değerlendirilmesi açısından kritiktir (28) Primer osteoporozun yönetiminde önerilen temel biyokimyasal tetkikler şunlardır (28,37)

Temel Tetkikler: Tam kan sayımı, serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (özellikle alkalen fosfataz) ve 25-hidroksi vitamin D ($25D$) (28)

Sekonder Nedenlere Yönelik İleri Tetkikler: Klinik şüphe durumunda TSH, serbest T4, serum parathormonu, kortizol, testosteron (erkeklerde), protein elektroforezi ve çölyak serolojisi gibi spesifik testler uygulanmalıdır (28,37)

2.1.7.6. Kemik Döngü Belirteçleri

Kemik yapım ve yıkım belirteçleri, remodeling sürecindeki hücresel aktiviteyi yansıtan biyokimyasal parametrelerdir (34) Rutin tanıda kullanımı sınırlı olsa da antiresorptif veya anabolik tedavilere verilen erken yanıtın izlenmesinde ve kırık riskinin öngörülmesinde değerli bilgiler sunarlar (28,34)

Yapım Belirteçleri: Osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz ve prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (P1NP) (36,40)

Yıkım Belirteçleri: C-terminal telopeptid (CTX) ve N-terminal telopeptid (NTX) en yaygın kullanılan yıkım parametreleridir (28,34)

2.1.8. Osteoporotik Kırıklar

Osteoporozun en önemli klinik çıktısı olan osteoporotik (fragilite) kırıklar; ayakta durma seviyesinden düşme gibi düşük enerjili travmalar sonucunda meydana gelen kırıklardır (28) Bu kırıklar sadece fiziksel bütünlüğü bozmakla kalmaz, aynı zamanda yüksek morbidite, mortalite ve sağlık sistemleri üzerinde ağır bir ekonomik yük ile ilişkilidir (28,37)

2.1.8.1. Vertebra Kırıkları:

En sık görülen osteoporotik kırık tipidir; ancak vakaların büyük çoğunluğu asemptomatik seyrederek tesadüfen saptanır (28) Tekrarlayan kırıklar; kronik ağrı, torakalkifoz artışı (boy kısalması) ve solunum kapasitesinde azalmaya yol açar (28)

2.1.8.2. Kalça Kırıkları:

En ciddi komplikasyon olarak kabul edilir. İleri yaş grubunda bağımsızlık kaybının ve ilk yıl içindeki mortalitenin (yaklaşık %20-25) en önemli nedenlerinden biridir (28,37). Genellikle cerrahi müdahale ve uzun süreli rehabilitasyon gerektirir (28)

2.1.8.3. Distal Radius Kırıkları:

Genellikle el üzerine düşme sonucu oluşur ve postmenopozal kadınlarda osteoporozun ilk klinik habercisi olabilir (28)

2.1.8.4. Proksimal Humerus Kırıkları:

Düşme riski artmış yaşlı bireylerde sık görülür ve üst ekstremite fonksiyonlarını ciddi şekilde kısıtlar (28)

2.2. Postmenopozal Osteoporoz

2.2.1. Menopoz ve Kemik Metabolizması

Menopoz, over foliküllerinin tükenmesi sonucu östrojen üretiminin kalıcı olarak durmasıyla karakterize doğal bir süreçtir (34) Kemik dokusu, östrojenin koruyucu etkisinden mahrum kaldığı bu dönemde hızlı bir yıkım sürecine girer (34,38)

Üreme döneminde östrojen; osteoblastik aktiviteyi desteklerken, osteoklastların ömrünü kısaltarak kemik rezorpsiyonunu sınırlar (34,38) Menopoz sonrası dönemde bu baskılayıcı etkinin kalkmasıyla birlikte RANKL ekspresyonu artar ve osteoklastlar aşırı aktif hale gelir (38) Bu durum, özellikle yüzey alanı geniş olan trabeküler kemikte belirgin bir kayba (menopozun ilk yıllarında yıllık %3-5 oranında) neden olur (28,34) Yaşlanma ile birleşen bu hormonal eksiklik, kemik mikro-mimarisinin geri dönülemez şekilde bozulmasına ve kırık eşiğinin düşmesine yol açar (26,28)

2.2.2. Östrojen Eksikliği ve Kemik Kaybı

Östrojen, kemik homeostazının sürdürülmesinde merkezi bir role sahiptir; osteoblast, osteoklast ve osteositler üzerinde doğrudan düzenleyici etkilere sahiptir. Östrojenin koruyucu etkisi, temel olarak osteoklastogenezi baskılaması ve osteoklastların apoptozunu hızlandırmasıyla gerçekleşir (34,38) Menopoz sonrası dönemde östrojen düzeylerindeki ani düşüş, bu denetim mekanizmasını bozarak kemik

yıkım hızını artırır (34) Bu süreçte osteoblastik hücrelerden salınan RANKL ekspresyonu artarken, koruyucu bir decoy reseptör olan osteoprotegerin seviyeleri azalır; bu dengesizlik patolojik kemik rezorpsiyonunun temel nedenidir (38,39) Menopozun ilk on yılında görülen bu hızlı kemik kaybı, özellikle trabeküler mikromimarinin geri dönülemez şekilde bozulmasına yol açar (28)

2.2.3. Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Risk Faktörleri

Postmenopozal kadınlarda kemik kaybı evrensel bir süreç olsa da, osteoporoz gelişme riski bireysel faktörlere göre değişkenlik gösterir (28). Başlıca risk faktörleri şunlardır:

Klinik Faktörler: Erken veya cerrahi menopoz, ileri yaş ve düşük vücut kitle indeksi () (28,37)

Yaşam Tarzı: Yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, fiziksel aktivite yetersizliği ve sigara/alkol kullanımı (34,37)

Sekonder Nedenler: Uzun süreli glukokortikoid tedavisi, romatoidartrit ve kronik organyetmezlikleri(28,37)örnek olarak gösterilebilir.
Ayrıca, ailede kalça kırığı öyküsü bulunması, genetik yatkınlığın bir göstergesi olarak kırık riskini bağımsız bir şekilde artırmaktadır (28)

2.2.4. Postmenopozal Osteoporozun Klinik Önemi

Sessiz bir epidemi olarak nitelendirilen postmenopozal osteoporoz, sıklıkla fragilite kırığı gelişene kadar semptom vermez (28) Kırıklar sonrası gelişen kronik ağrı, hareket kısıtlılığı ve kifotik deformiteler, hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürür (28) Özellikle kalça kırıkları sonrası gözlenen yüksek mortalite ve morbidite oranları, bu hastalığın erken teşhis ve yönetiminin önemini ortaya koymaktadır (28,37)

2.3. Tip 2 DiyabetesMellitus ve Kemik Sağlığı

2.3.1. Diyabetik Kemik Hastalığı

Tip 2 DiyabetesMellitus (T2DM), yalnızca glukoz metabolizmasını değil, kemik kalitesini ve dayanıklılığını da olumsuz etkileyen sistemik bir hastalıktır (41)

Epidemiyolojik veriler, diyabetik bireylerin genel popülasyona göre daha yüksek kırık riskine sahip olduğunu göstermiş ve bu durum "diyabetik kemik hastalığı" olarak tanımlanmıştır (10) T2DM'de kemik bütünlüğü; hiperglisemi, insülin direnci ve kronik inflamasyonun iskelet sistemi üzerindeki doğrudan etkileri ile bozulmaktadır (41,42)

2.3.2. Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kırık Riski Paradoksu

T2DM'de kemik mineral yoğunluğu ile kırık riski arasında literatürde "KMY-Kırık Paradoksu" olarak adlandırılan bir uyumsuzluk mevcuttur (41,43) Tip 1 diyabetin aksine, T2DM hastalarında KMY değerleri genellikle normal veya referans aralığının üzerinde saptanır; ancak buna rağmen kırık riski belirgin şekilde artmıştır (10,41) Bu durum, iskeletsel kırılganlığın KMY değerinden ziyade kemik kalitesindeki bozulmadan (kortikal porozitede artış ve mikromimari hasar) kaynaklandığını göstermektedir (41,44)

2.3.3. İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Kemik Kalitesi

Kronik hipergliseminin kemik üzerindeki en zararlı etkilerinden biri, kemik matriksinde İleri Glikasyon Son Ürünlerinin birikmesidir (45,46)AGE'ler, kemik organik matriksinin %90'ını oluşturan tip I kollajen lifleri arasında enzimatik olmayan çapraz bağlar oluşturur (46,47) Bu anormal çapraz bağlar (örneğin pentosidine), kollajen ağının elastikiyetini azaltarak kemiği daha kırılgan hale getirir (42,48) Sonuç olarak, kemik mineralizasyonu normal görünse bile, biyomekanik dayanıklılık önemli ölçüde azalır (48)

2.3.4. Diyabette Osteoblast ve Osteoklast Fonksiyonları

T2DM, kemik remodeling döngüsünde "düşük turnover" (yavaş dönen) bir duruma yol açar (44) Yüksek glukoz seviyeleri osteoblast proliferasyonunu baskılayarak kemik yapımını azaltırken, yüksek sklerostin seviyeleri Wnt sinyal yolunu bloke ederek yeni kemik oluşumunu engeller (44,45) Aynı zamanda, diyabetle ilişkili oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler kemik hücre fonksiyonlarını bozarak mikrohasarların onarılmasını güçleştirir (26,34)

2.3.5. Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Tip 2 DiyabetesMellitus (T2DM), sistemik düşük dereceli kronik inflamasyon ile karakterize bir tablodur (41) Hiperglisemi; reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak oksidatif stresi tetikler, bu durum osteoblast fonksiyonlarını baskılarken

osteoklastogenezi uyarır (26,34) TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, RANKL ekspresyonunu artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırır (38,41)Postmenopozal dönemdeki östrojen eksikliği ile diyabetik inflamasyonun birleşmesi, kemik kaybını sinerjik bir şekilde derinleştirir (28,41)

2.3.6. Diyabetik Komplikasyonlar ve Kırık Riski

T2DM hastalarında kırık riskindeki artış sadece kemik kalitesiyle değil, aynı zamanda diyabetin sistemik komplikasyonlarına bağlı artmış düşme riskiyle de ilişkilidir (10)

Diyabetik Nöropati: Propriosepsiyon kaybı ve denge bozukluğuna yol açarak düşme riskini artırır (10,44)

Retinopati: Görme keskinliğindeki azalma, çevresel risklerin algılanmasını zorlaştırır (10)

Hipoglisemi: Özellikle insülin ve sulfonilüre kullanan yaşlı hastalarda ani denge kaybı ve düşmelere neden olan kritik bir faktördür (10,37)

2.3.7. PostmenopozalDiyabetikKadınlardaKemikSağlığı

Postmenopozaldiyabetikkadınlar, iskeletselkırılganlıkaçısındanenyüksekriskligruplardanbirinioluşturur. Östrojeneksikliğinebağlı "yüksek turnover" (hızlıdöngülü) kemikkaybıilediyabetinyolaçtığı "düşük turnover" vekalitebozukluğubirleştiğinde, KMY değerleriyanıltıcışekilde normal çıksadahikırıkriskikatlanarakartar(41,44) Bu gruptatedaviplanlanırkensadece DXA sonuçlarıdeğil; diyabetsüresi, glisemikkontrol (düzeyi) vekomplikasyonvarlığıbirbütünolarakelealınmalıdır(42,44)

2.4. AntidiyabetikTedavilerveKemikSağlığı

Antidiyabetikajanlarınglisemikkontroldışındakikemikmetabolizmasıüzerindekiet kileri, özellikleosteoporozriskitaşıyanhastalariçintedaviseçimindebelirleyicidir(37)

2.4.1. Metformin

T2DM'de ilk basamaktedaviolanmetformininkemiküzerindegenelolaraknötrveyapotansiyelolarakkoruyucu (anabolik) etkilerioldu̇ğudüşünülmektedir(37,41)

2.4.2. Sulfonilüreler

Kemiküzerindedoğrudanbiretkilerisaptanmamışolsa da, yolaçtıklarıhipoglisemiataklarınedeniyledüşmeve buna bağlıkırıkriskinidolaylıolarakartırırlar(10,37)

2.4.3. İnsülin

İnsülinanabolikbirhormonolmasınarağmen, klinikçalışmalardainsülinkullananhastalardakırıkriskininarttığıgörülmektedir(10). Bu durum, genelliklehastalığındahailerievredeolmasıvehipoglisemiriskininyüksekliğiileaçıklanmaktadır(37,44)

2.4.4. Tiyazolidindionlar

Kemiksağlığıüzerindeenbelirginolumsuzetkiyesahipgruptur(37) PPAR-γ aktivasyonuyoluylamezenkimalkökhücrelerin osteoblast yerineadiposit (yağhücresi) yönündefarklılaşmasınanedenolarakkemikyapımınıbelirginşekildeazaltırlar(37,41)

2.4.5. DPP-4 İnhibitörlerive GLP-1 ReseptörAgonistleri:

Bu inkretinbazlıtedavilerinkemikmetabolizmasıüzerindegenelliklenötrveyahafifkoruyucuetkilerioldu̇ğubildirilmiştir(37,41)

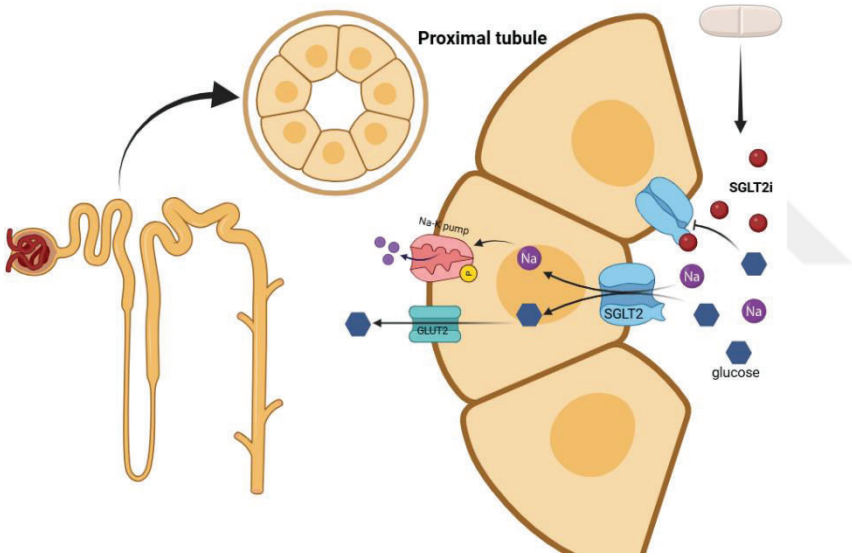
2.5. SGLT2 İnhibitörleriveKemikMetabolizması

2.5.1. SGLT2 İnhibitörlerininEtkiMekanizması

Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 inhibitörleri, böbreğinproksimaltübüllerindenglukozgeriemiliminiengelleyerekglukozüriyoluylakanşekerinidüşürür(41)(Şekil 3) Bu ajanlar (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin),

kardiyovaskülerkorumave renal fonksiyonlarıiyileştirmegibi ek faydalarınedeniylegüncelkılavuzlardaön plana çıkmıştır(43)

Ancakbuilaçların mineral metabolizmasıüzerindekietkileritartışmalıdır. İdrarlaglukozatılırkensodyumun da atılması, dolaylıolarakkalsiyumvefosfatdengesinideğiştirebilir(41)Bazıçalışmalar SGLT2 inhibitörlerinin serum fosfatdüzeyleriniartıraraksekonderhiperparatiroidiyeveya FGF-23 artışınayolaçabileceğini, bunun da kemikdöngüsünüetkileyebileceğiniilerisürmektedir(41,44) Bu nedenle, özelliklekırıkriskiyüksekpostmenopozalhastalarda SGLT2 inhibitörükullanımıdikkatleizlenmelidir.



Şekil3. SGLT inhibitörlerininmekanizması

2.5.2. SGLT2 İnhibitörlerininKemikÜzerindekiOlasıEtkiMekanizmaları

SGLT2 inhibitörlerininkemiksağlığıüzerindekietkileri, doğrudanhücreseletkilerdenziyade mineral homeostazıvesistemikhormonlarüzerindenişleyendolaylımekanizmalarlaaçıklanmaktadır (41) Bu ajanlarınproksimaltübüllerdeglukozürivenatriürioluşturması, sodyumabağımlıfosfattaşıyıcılarınıetkileyerekkemikmetabolizmasındabir dizi hormonal yanıtıtetikleyebilmektedir(41,44)Ayrıca, butedavilerinvücutağırlığındaazalmasağlamasıveinsülinduyarlılığınıartırmasıgibimetabo

likiyileşmeler, kemiküzerinebinenmekanikyüküveglisemikortamıdeğiştirerekkarmaşıkbiriskeletselprofi loluşturur(41,42)

2.5.3. FosfatMetabolizmasıve FGF-23 Ekseni

SGLT2 inhibitörlerininkemikmetabolizmasıüzerindekiendikkatçekicietkisi, proksimaltübüllerdekisodyumbağımlıfosfattaşıyıcılarıaracılığıylafosfatgeriemiliministi müleetmesidir(41) Serum fosfatdüzeylerindekibuhafifyükselme, osteositlerden Fibroblast Büyüme Faktörü-23 salınımınıtetikler(41) FGF-23 düzeylerindekiartış, böbrekte 1-alfa-hidroksilaz enziminiinhibeederekaktif D vitamini($1,25_2D$) senteziniazaltmaktadır(41,44)biyokimyasaldeğişim, kalsiyumemilimininazalmasınavedolaylıolarakkemikdöngüsününbozulmasınazeminhazı rlayabilir.

2.5.4. Parathormonve D VitaminiÜzerineEtkileri

SGLT2 inhibitörükullanımıylailişkilihiperfosfatemiveaktif D vitaminiseviyelerindekiazalma, sekonderbiryanıtolarakparathormondüzeylerindehafifyükselmelerenedenolabilmektedir(41,44)Kronik PTH yüksekliği, kemikrezorpsiyonunuhızlandıranbirfaktörolmaklabirlikte, SGLT2 inhibitörleriilegözlenenbuartışıngenellikleklinikkırıkeşiğiniaşacakdüzeydeolmadığıdüşü nülmektedir(28,41)

2.5.5. KemikDöngüBelirteçleriÜzerineEtkileri

Klinik çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerininkemik turnover belirteçleriüzerindekietkilerideğişkenlikgöstermektedir. Bazıçalışmalardakemikyıkımbelirteciolan CTX veyapımbelirteciolan P1NP seviyelerindehafifartışlarbildirilmişolsa da, budeğişimlerin "yüksek turnover" tipi birkemikkaybınayolaçtığınadairtutarlıbirkanıtbulunmamaktadır(41,44)Mevcutveriler, SGLT2 inhibitörlerininkemik remodeling döngüsündeklinikolarakanlamlıbirsapmaoluşturmadığınısavunmaktadır(41)

2.5.6. SGLT2 İnhibitörleriveKemik Mineral Yoğunluğu

Genişölçekli randomize kontrollüçalışmalar (özellikle empagliflozin ve dapagliflozin ileyapılanlar), buajanlarınlomber vertebra, femur boynuve total kalça KMY değerleriüzerindenötrbiretkiyesahipolduğunugöstermiştir(37,41) Canagliflozin ileyapılanbazıerkendönemanalizlerdekalçaKMY'sindehafifbirazalmabildirilmişolsa da, bubulgunundiğer SGLT2 inhibitörleriiledoğrulanmamışolması, iskeletseletkilerinilacaözgüolabileceğinidüşündürmektedir(37,41)

2.5.7. SGLT2 İnhibitörleriveKırıkRiski

SGLT2 inhibitörlerininkırıkriskiileilişkisiliteratürdeençoktartışılankonulardanbiridir. Canagliflozin'inbaşlangıçverilerindesaptananartmışkırıkriskisinyali, empagliflozin ve dapagliflozin ileyapılanbüyük meta-analizlerdegözlenmemiştir(37,41)Güncelklinikkanıtlar, SGLT2 inhibitörlerininbirbütünolarak "sınıfetkisi" (class effect) şeklindekırıkriskiniartırmadığını, ancakyüksekriskli (ileriyaş, osteoporozöyküsü) popülasyonlardadikkatliolunmasıgerektiğinivurgulamaktadır(28,37)

2.5.8. İlaçlarArasındakiFarklılıklarve Klinik Bulgular

SGLT2 inhibitörleriarasındakemiksağlığınayönelikbulgularheterojenliksergilemektedir.

Canagliflozin: Bazıçalışmalarda KMY kaybıvekırıkartışıileilişkilendirilmişolsa da, sonrakibüyükölçeklianalizlerdeburiskindahadüşükolduğusaptanmıştır(37,41)

Empagliflozin ve Dapagliflozin: Yapılankardiyovaskülersonlanımçalışmalarındaveuzunsüreliizlemlerdekemiksağlığıaçısından güvenlioldukları, kırıksıklığınıartırmadıklarıve mineral yoğunluğunukoruduklarıgösterilmiştir(37,41)

2.5.9. Güncel Yaklaşım ve Klinik Önemi

SGLT2 inhibitörleri; Tip 2 diyabet, kalpyetersizliğivekronikböbrekhastalığıyönetimindekigüçlükardiyorenalfaydalarınedeniylevazgeçilmezbirtedaviseçeneğidir(41)Mevcutliteratür, buajanlarınkemiksağlığıüzerindegenelolaraknötrbiretkiyesahipolduğunudesteklese de,

postmenopozalkadınlargibikırıkriskiyüksekolanpopülasyonlarda mineral dengesininvedüşmeriskininizlenmesiönerilmektedir(28,37) Bu hasta grubundagerçekyaşamverilerininartması, tedavikişiselleştirmesineönemlikatkılarsağlayacaktır(41)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi veTasarımı

Bu çalışma, tip 2 diyabetes mellitus tanısıylatakipedilenpostmenopozalkadınhastalarda SGLT2 inhibitörükullanımınınkemik mineral yoğunluğuveosteoporozsıklığıüzerineetkilerinideğerlendirmekamacıylaplanlanmışretrospektif, gözlemselvekarşılaştırmalıbirklinikaraştırmadır.

Çalışmadahastanebilgiyönetimsistemiveelektronik hasta kayıtlarıgeriyedönükolarakincelenmiştir. Çalışmayadahiledilenhastalarkullandıklarıantidiyabetiktedaviyegöreikigrubaayrılmıştır. Birinci grubu SGLT2 inhibitörükullananhastalar, ikincigrubuiseyalnızca metformin kullananhastaloluşturmuştur.

Her ikigrupdemografiközellikler, laboratuvarparametrelerive dual enerji X-ışınıabsorbsiyometri (DXA) sonuçlarıaçısındankarşılaştırılmıştır.

3.2. AraştırmanınYapıldığı Yer ve Zaman

Çalışma, SağlıkBilimleriÜniversitesiFatih Sultan Mehmet EğitimveAraştırmaHastanesiİçHastalıklarıPolikliniği'ndetakipedilenhastalarınkayıtlarıkullanılarakgerçekleştirilmiştir.

Hasta verileri2020-2025tarihleriarasındabaşvuranveçalışmakriterlerinikarşılayanolgularındosyalarınınincelenmesiyoluylaeldeedilmiştir.

3.3. AraştırmaEvreniveÖrneklem

AraştırmanınevreniiilgilitarihlerarasındaİçHastalıklarıPolikliniği'ndetakipedilen postmenopozal tip 2 diyabetes mellitus hastalarıoluşturmuştur.

Çalışmayadahiledilmevedışlanmakriterlerinikarşılayantümuygunhastalarınkayıtlarıdeğerlendirilmiştir.

Hastalaraşağıdakiikigruptaincelenmiştir:

Grup 1: SGLT2 inhibitörükullananpostmenopozalkadınhastalar

Grup 2: Yalnızca metformin kullananpostmenopozalkadınhastalar

3.4. Dahil EdilmeKriterleri

Çalışmayaaşağıdakiözellikleritaşıyanhastalardahiledilmiştir:

- 50 yaşveüzerikadınhastalar
- Tip 2 diyabetes mellitus tanısınınbulunması
- Kayıtlardapostmenopozaldönemdeolduğununbelirtilmişolması
- DEXA veyaçalışmadadeğerlendirileceklaboratuvarparametrelerindenenazbirinin sistemdekayıtlıolması

Çalışmagrubuiçin:

- En az 1 yıldır SGLT-2 inhibitörükullanmışolmak
- Hiçinsülinvepioglitazonkullanmamışolmak

Kontrolgrubuiçin:

- SGLT-2 inhibitörü, insülinvepioglitazonhiçkullanmamışolmak

3.5. DışlanmaKriterleri

Aşağıdakiözelliklerdenherhangibirinesahiphastalarçalışmadışıbırakılmıştır:

- Tip 1 diyabetes mellitus tanısı
- Premenopozaldönem
- Maligniteöyküsü
- Kronikglukokortikoidkullanımı
- Bilinenmetabolikkemikhastalığı
- Hiperparatiroidi
- Hipertiroidi
- İlerievrekronikböbrekhastalığı
- Kronikkaraciğerhastalığı

- Romatolojikhastalıklar
- Malabsorpsiyonsendromları
- Kemikmetabolizmasınıetkileyebilecekantiosteoporotiktedavikullanımı
- Pioglitazonkullanımı
- İnsülinkullanımı
- Eksikveribulunması

3.6. Veri ToplamaYöntemi

Araştırmadakullanılanverilerelektronik hasta kayıtsistemiüzerindengeriyedönükolarakeldeedilmiştir.

Her hasta içinaşağıdakiverilerkaydedilmiştir:

3.6.1. DemografikVeriler

- Yaş
- Boy
- Kilo
- Vücutkitleindeksi (VKİ)
- Menopoz yaşı
- Diyabetsüresi

3.6.2. LaboratuvarVerileri

- Açlıkplazmaglukozu
- HbA1c
- Serum kalsiyum
- Serum fosfor
- Serum magnezyum
- Alkalen fosfataz
- Parathormon (PTH)
- 25-hidroksi vitamin D
- Kreatinin
- eGFR

3.6.3. DXA Verileri

- Lomber vertebra T-skoru
- Femur boynu T-skoru
- Total kalça T-skoru
- Osteopenivarlığı
- Osteoporozvarlığı

3.7. OsteoporozveOsteopeniTanımı

Dünya SağlıkÖrgütükriterlerinegöre:

- T-skoru ≥ -1,0 olanolgular normal
- T-skoru -1,0 ile -2,5 arasındaolanolgularosteopenik
- T-skoru ≤ -2,5 olanolgularosteoporotik

olaraksınıflandırılmıştır.

Birden fazlaölçümbölgesibulunmasıdurumundaendüşük T-skorudeğerlendirmeyealınmıştır.

3.8. ÇalışmanınDeğişkenleri

3.8.1. BağımlıDeğişkenler

- Osteoporozvarlığı
- Osteopenivarlığı
- Lomber vertebra T-skoru
- Femur boynu T-skoru
- Total kalça T-skoru

3.8.2. BağımsızDeğişkenler

- SGLT2 inhibitörükullanımı
- Yaş
- VKİ
- Diyabetsüresi
- HbA1c düzeyi

- PTH düzeyi
- 25-OH vitamin D düzeyi
- Serum kalsiyumdüzeyi
- Serum fosfordüzeyi

3.9. EtikKurulOnayı

ÇalışmabaşlamadanönceKartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi BilimselAraştırmalarEtikKurulu'ndan 2026/010.99/25/33 kararnumarasıonayalınmıştır.

Araştırma Helsinki Deklarasyonuprensiplerineuygunolarakyürütülmüştür. Çalışmanınretrospektiftasarımınedeniyle hasta verilerianonim hale getirilerekdeğerlendirilmiştir.

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaeldeedilenverilerinanalizi IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programıkullanılarakgerçekleştirildi.

Süreklideğişkenlerin normal dağılımauygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriiledeğerlendirildi. Yapılananalizlerdetümsüreklideğişkenlerin normal dağılımgöstermediğisaptandığındanverilermedyan (25.–75. persentil) veortalama ± standartsapmaolaraksunuldu. Kategorikdeğişkenlerisesayı (n) veyüzde (%) olarakifadeedildi.

İki bağımsızgruparasındakisüreklideğişkenlerinkarşılaştırılmasında Mann-Whitney U testikullanıldı. Kategorikdeğişkenlerinkarşılaştırılmasında Pearson Ki-karetesti, beklenenhücresayısının 5'in altındaolduğudurumlardaise Fisher Exact testiuygulandı.

SGLT2 inhibitörükullanımsüresiilekemik mineral yoğunluğuparametreleriarasındakiilişkinindeğerlendirilmesinde Spearman sırakorelasyonanalizikullanıldı.

Osteoporoz (T-skoru ≤ −2,5), osteopeni (T-skoru −1,0 ile −2,5 arasında) veosteoporoz/osteopenibirlikteliğiileilişkilibağımsız risk faktörlerinibelirlemekamacıylatekdeğişkenli (univariate) veçokdeğişkenli (multivariate) lojistikregresyonanalizlerigerçekleştirildi. Sonuçlar Odds Ratio (OR), %95 Güven Aralığı (GA) ve p değerleriileraporlandı.

Tümistatistikselanalizlerdeçiftyönlütestlerkullanıldıve p<0,05 değeriistatistikselolarakanlamlıkabuledildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya tip 2 diabetes mellitus tanısıylatakipli, postmenopozaldönemdeolantoplam 258 hasta dahiledilmiştir. Hastaların 130'u (%50,4) SGLT2 inhibitörükullananvakagrubunu, 128'i (%49,6) yalnızca metformin kullanankontrolgrubunuoluşturmaktadır. Vaka grubundakihastaların 69'u dapagliflozin, 61'i empagliflozin kullanmaktaydı; medyan SGLT2 inhibitör ükullanı msüresi 4.03±2.75yılolaraksaptandı.

Tablo 1. Demografik Verilerin Vaka-Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması

		Vaka (SGLT2)	Kontrol	p
		n=130	n=128	
Yaş (yıl)	*Mean±SD*	62.93±6.53	66.78±8.11	**<0,001**
	Median (IQR 25-75)	63 (58–68)	66 (61–71.25)	
BMI (kg/m²)	*Mean±SD*	31.08±4.34	30.61±5.52	0,496
	Median (IQR 25-75)	30.45 (28.02–34.08)	30.75 (27.35–33.22)	
Menopoz süresi (yıl)	*Mean±SD*	12.39±6.27	16.41±8.06	**<0,001**
	Median (IQR 25-75)	13 (7.25–17)	16 (11–21)	
Diyabet süresi (yıl)	*Mean±SD*	10.15±4.59	9.32±4.6	0,130
	Median (IQR 25-75)	11 (6–14)	10 (5–13)	

MWU: Mann-Whitney U testi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplarındemografiközellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Vaka grubununmedyanyaşı 63,0 (58,0–68,0) yıliken, kontrolgrubununmedyanyaşı 66,0 (61,0–71,3) yılolaraksaptanmış; vakagrubukontrolgrubunagöreistatistikselolarakanlamlıdüzeydedahagençbulunmuştur (p<0,001). Medyanmenopozsüresivakagrubunda 13,0 (7,3–17,0) yıl, kontrolgrubundaise 16,0 (11,0–21,0) yılolupvakagrubundaanlamlıdüzeydedahakısasaptanmıştır (p<0,001).

BMI vediyabetsüresiaçısındangruplararasındaistatistikselolarakanlamlıbir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,496; p=0,130).

Tablo 2. LaboratuarParametrelerinin Vaka-KontrolGruplarınaGöreKarşılaştırılması

		Vaka (SGLT2)	Kontrol	p
		n=130	**n=128**	
AST (U/L)	*Mean±SD*	20.63±9.26	19.06±10.2	**0,020**
	Median (IQR 25-75)	17.8 (14.8–23)	16.05 (13.72–20.68)	
ALT (U/L)	*Mean±SD*	21.38±11.85	19.44±10.69	0,333
	Median (IQR 25-75)	17 (12.4–28.3)	16.5 (12.93–21.18)	
LDL (mg/dL)	*Mean±SD*	120.48±39.11	117.25±36.6	0,601
	Median (IQR 25-75)	116.68 (89.46–140.4)	112.18 (95.85–136.06)	
HDL (mg/dL)	*Mean±SD*	49.31±12.67	53.36±12.08	**0,004**
	Median (IQR 25-75)	48 (41.3–55.6)	51.2 (45.95–61.52)	
T. Kolesterol (mg/dL)	*Mean±SD*	201.6±49.09	202.13±42.14	0,868
	Median (IQR 25-75)	196.9 (171.1–228.7)	199 (172.4–225.5)	
Glukoz (mg/dL)	*Mean±SD*	152.37±59.72	126.31±44.36	**<0,001**
	Median (IQR 25-75)	143 (114.02–177.5)	116 (102.05–134.35)	
TSH (µIU/mL)	*Mean±SD*	2.37±1.34	2.45±1.7	0,909
	Median (IQR 25-75)	2.06 (1.42–3.01)	2.02 (1.54–3.2)	
Serum kalsiyum (mg/dL)	*Mean±SD*	9.63±0.52	9.45±0.67	**0,045**
	Median (IQR 25-75)	9.64 (9.27–10.01)	9.51 (9.07–9.84)	
Serum fosfor (mg/dL)	*Mean±SD*	3.79±0.62	3.75±0.6	0,405
	Median (IQR 25-75)	3.72 (3.42–4.13)	3.67 (3.4–4.03)	
Serum PTH (pg/mL)	*Mean±SD*	40.74±33.67	55.2±39.72	**<0,001**
	Median (IQR 25-75)	35.7 (27.1–44.6)	44.6 (33.03–68.77)	
25-OH D vitamini (ng/mL)	*Mean±SD*	27.4±13.81	26.26±13.43	0,394
	Median (IQR 25-75)	26.2 (17.2–36)	24.8 (17.35–32.35)	
Kreatinin (mg/dL)	*Mean±SD*	0.78±0.23	0.77±0.28	0,539
	Median (IQR 25-75)	0.73 (0.65–0.85)	0.73 (0.65–0.81)	
Ürik asit (mg/dL)	*Mean±SD*	4.91±1.37	4.94±1.37	0,703
	Median (IQR 25-75)	4.9 (4.1–5.7)	4.8 (4–5.6)	
Magnezyum (mg/dL)	*Mean±SD*	1.92±0.23	1.9±0.49	**0,026**
	Median (IQR 25-75)	1.94 (1.8–2.09)	1.88 (1.71–2.03)	
Üre (mg/dL)	*Mean±SD*	35.4±11.51	32.95±12.47	**0,024**
	Median (IQR 25-75)	34 (27.95–41.45)	31 (24.93–37.95)	

MWU: Mann-Whitney U testi. Veriler Mean±SD ve Median (IQR 25-75) olarak gösterilmiştir. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplarınlaboratuarparametreleri Tablo 2'de karşılaştırmalıolarakverilmiştir. AST düzeyivakagrubundamedyan 17,8 (14,8–23,0) U/L, kontrolgrubunda 16,1 (13,7–20,7) U/L olaraksaptanmışvegruplararasındaki fark istatistikselolarakanlamlıbulunmuştur (p=0,020). ALT, T. kolesterol, serum fosfor, 25-OH D vitamini, kreatininveürikasitdüzeyleriaçısındanikigruparasındaanlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Lipid profiliincelendiğinde, HDL kolesteroldüzeyininvakagrubundamedyan 48,0 (41,3–55,6) mg/dL, kontrolgrubundaise 51,2 (46,0–61,5) mg/dL olduğuvekontrolgrubundaanlamlıdüzeydedahayüksekolduğugörülmüştür (p=0,004). LDL ve total kolesteroldüzeyleriaçısındangruplararasındaanlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla p=0,601; p=0,868).

Açlıkkanglukozuvakagrubundamedyan 143,0 (114,0–177,5) mg/dL, kontrolgrubunda 116,0 (102,1–134,4) mg/dL olaraksaptanmışvegruplararasındaki fark istatistikselolarakileridüzeydeanlamlıbulunmuştur (p<0,001). Vaka grubundaaçlıkplazmaglukozdüzeylerikontrolgrubunagöreanlamlıolarakdahayüksekbulunmuştur (p<0,001). TSH düzeyiaçısındangruplararasındaanlamlı fark saptanmamıştır (p=0,909).

Kemikmetabolizmasınailişkinbiyokimyasalparametrelerdeğerlendirildiğinde, serum PTH düzeyininvakagrubundakontrolgrubunakıyaslaistatistikselolarakileridüzeydeanlamlıbiçimdedüşükolduğugörülmüştür (medyan: 35,7 vs 44,6 pg/mL; p<0,001). Serum kalsiyumdüzeyivakagrubundaanlamlıdüzeydedahayükseksaptanmıştır (medyan: 9,64 vs 9,51 mg/dL; p=0,045). Serum fosforve 25-OH D vitaminidüzeyleriisegruplararasındabenzerbulunmuştur (sırasıyla p=0,405; p=0,394). Magnezyumveüredüzeylerivakagrubundaistatistikselolarakanlamlıdüzeydedahayüksekolmaklabirlikte, bufarklılıklarınklinikönemisınırlıolarakdeğerlendirilmiştir (sırasıyla p=0,026; p=0,024).

Tablo 3. KemikParametrelerinin Vaka-KontrolGruplarınaGöreKarşılaştırılması

		Vaka (SGLT2)	Kontrol	p
		n=130	**n=128**	
BMD — Kemik Mineral Yoğunluğu				
Femur boynu BMD (g/cm²)	*Mean±SD*	0.89±0.14	0.84±0.13	**0,019**
	Median (IQR 25-75)	0.88 (0.79–0.97)	0.83 (0.74–0.94)	
Femur toplam BMD (g/cm²)	*Mean±SD*	0.98±0.14	0.93±0.14	**0,008**
	Median (IQR 25-75)	0.98 (0.87–1.07)	0.93 (0.83–1.03)	
L1-L4 BMD (g/cm²)	*Mean±SD*	1.12±0.2	1.09±0.18	0,255
	Median (IQR 25-75)	1.09 (1.01–1.21)	1.07 (0.95–1.19)	
T-Skoru				
Femur boynu T-skoru	*Mean±SD*	-0.55±1.15	-0.87±1.12	**0,027**
	Median (IQR 25-75)	-0.7 (-1.3–0.2)	-1 (-1.7–-0.1)	
Femur toplam T-skoru	*Mean±SD*	0±1.18	-0.38±1.17	**0,013**
	Median (IQR 25-75)	0 (-0.9–0.7)	-0.45 (-1.2–0.5)	
L1-L4 T-skoru	*Mean±SD*	-0.23±1.54	-0.49±1.44	0,201
	Median (IQR 25-75)	-0.4 (-1.18–0.5)	-0.6 (-1.52–0.4)	
Z-Skoru				
Femur boynu Z-skoru	*Mean±SD*	0.18±1.09	0.13±1.05	0,819
	Median (IQR 25-75)	0 (-0.7–0.9)	0 (-0.6–0.7)	
Femur toplam Z-skoru	*Mean±SD*	0.41±1.14	0.3±1.13	0,495
	Median (IQR 25-75)	0.45 (-0.3–1.18)	0.15 (-0.4–1.1)	
L1-L4 Z-skoru	*Mean±SD*	0.59±1.56	0.57±1.55	0,900
	Median (IQR 25-75)	0.35 (-0.4–1.18)	0.5 (-0.5–1.62)	

MWU: Mann-Whitney U testi. BMD: Kemik mineral yoğunluğu. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kemikparametrelerineilişkinkarşılaştırmasonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. Femur boynu BMD değerivakagrubundamedyan 0,88 (0,79–0,97) g/cm², kontrolgrubunda 0,83 (0,74–0,94) g/cm² olaraksaptanmışvevakagrubundaistatistikselolarakanlamlıdüzeydedahayüksekbulunmuştur (p=0,019). Benzer şekilde femur toplam BMD değerivakagrubundamedyan 0,98 (0,87–1,07) g/cm², kontrolgrubunda 0,93 (0,83–1,03) g/cm² olupikigruparasındaki fark anlamlıbulunmuştur (p=0,008). L1-L4 BMD değerleriisegruplararasındaistatistikselolarakanlamlıfarklılıkgöstermemiştir (p=0,255).

T-skorudeğerleriincelendiğinde, femur boynu T-skoruvakagrubundamedyan -0,70 (-1,30 – 0,20), kontrolgrubunda -1,00 (-1,70 – -0,10) olaraksaptanmış; vakagrubundaistatistikselolarakanlamlıdüzeydedahayüksekolduğugörülmüştür

(p=0,027). Femur toplam T-skoru da vakagrubundaanlamlıdüzeydedahayüksekbulunmuştur (medyan: 0,00 vs -0,45; p=0,013). L1-L4 T-skoruaçısındangruplararasındaanlamlı fark saptanmamıştır (p=0,201). Z-skorları femur boynu, femur toplamve L1-L4 bölgelerinintümündegruplararasındabenzerbulunmuştur (sırasıyla p=0,819; p=0,495; p=0,900).

Tablo 4.T-SkorunaGöreOsteoporozTanısının Vaka-KontrolGruplarınaGöreKarşılaştırılması

		Vaka (SGLT2)	**Kontrol**	**p**
		n=130	**n=128**	
Osteoporoz (herhangi bölge, T≤-2,5)	*n (%)*	6 (%4,6)	19 (%14,8)	**0,006**
Femur boynu	*n (%)*	3 (%2,3)	7 (%5,5)	0,215†
L1-L4	*n (%)*	3 (%2,3)	12 (%9,4)	**0,017†**
Osteopeni (T: -1,0 – -2,5)	*n (%)*	65 (%50,0)	76 (%59,4)	0,136

Ki-kare testi kullanılmıştır. †Fisher's exact test (beklenen hücre frekansı <5). p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Osteoporoztanısınailişkinkarşılaştırmasonuçları Tablo 4'te verilmiştir. Herhangibirbölgede T-skoru ≤-2,5 olaraktanımlananosteoporozprevalansıvakagrubunda %4,6 (n=6), kontrolgrubundaise %14,8 (n=19) olaraksaptanmışvegruplararasındaki fark istatistikselolarakanlamlıbulunmuştur (p=0,006). Bölgeselolarakdeğerlendirildiğinde, L1-L4 bölgesineaitosteoporozprevalansıvakagrubunda %2,3 (n=3), kontrolgrubunda %9,4 (n=12) olupbu fark istatistikselolarakanlamlıydı (p=0,017). Femur boynuve femur toplambölgelerineözgüosteoporozoranlarıaçısındangruplararasındaistatistikselolarakanlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,215; p=0,212). Osteopeniprevalansıvakagrubunda %50,0 (n=65), kontrolgrubunda %59,4 (n=76) olaraksaptanmışolupgruplararasındaki fark istatistikselolarakanlamlıbulunmamıştır (p=0,136).

Tablo 5. OsteoporozGelişimineEtkiliFaktörlerinLojistik Regresyon Analizi

	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
Değişken	**OR**	**%95 GA**	**p**	**OR**	**%95 GA**	**p**
Yaş (yıl)	1,032	0,979–1,089	0,246	1,200	0,943–1,525	0,138
Menopoz süresi (yıl)	1,029	0,975–1,086	0,294	0,837	0,655–1,070	0,156
SGLT2 kullanımı (Vaka=1)	**0,278**	**0,107–0,720**	**0,008**	0,366	0,126–1,067	0,066
Diyabet süresi (yıl)	0,960	0,879–1,049	0,372	0,975	0,868–1,096	0,676
BMI (kg/m²)	**0,912**	**0,835–0,997**	**0,042**	**0,904**	**0,822–0,995**	**0,040**
25-OH D vitamini (ng/mL)	0,968	0,931–1,006	0,094	0,960	0,920–1,003	0,066
Serum kalsiyum (mg/dL)	**0,520**	**0,277–0,975**	**0,041**	0,608	0,305–1,214	0,159
Glukoz (mg/dL)	0,996	0,987–1,006	0,430	1,001	0,991–1,011	0,831

*OR: Odds ratio. GA: Güven aralığı. Bağımlı değişken: Osteoporoz (T-skoru ≤-2,5, herhangi bir bölge). Model n=230, olay sayısı=22. Pseudo R² (McFadden)=0,116. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.*

Osteoporozgelişimineetkilifaktörleribelirlemekamacıyla univariate ve multivariate lojistikregresyonanaliziuygulanmıştır. Analize yaş, menopozsüresi, SGLT2 inhibitörükullanımı, diyabetsüresi, BMI, 25-OH D vitamini, serum kalsiyumveaçlıkkanglukozudahiledilmiştir. Eksikverilernedeniyleanalize 230 hasta dahiledilebilmişolupbuhastaların 22'sinde (%9,6) osteoporozsaptanmıştır. Model kabuledilebilirdüzeydeaçıklayıcılıkgücünesahipbulunmuştur (McFadden Pseudo R^2=0,116). Sonuçlar Tablo 5'te sunulmuştur.

Univariate analizde SGLT2 inhibitörükullanımınınosteoporozriskinianlamlıdüzeydeazalttığısaptanmıştır (OR: 0,278; %95 GA: 0,107–0,720; p=0,008). Yüksek BMI değerinin de osteoporozriskiyletersorantılıilişkiiçindeolduğugörülmüştür (OR: 0,912; %95 GA: 0,835–0,997; p=0,042). Serum kalsiyumdüzeyiileosteoporozarasında da

anlamlınegatifbirilişkisaptanmıştır (OR: 0,520; %95 GA: 0,277–0,975; p=0,041). Yaş, menopozsüresi, diyabetsüresi, 25-OH D vitaminiveaçlıkkanglukozu univariate analizdeistatistikselolarakanlamlıbulunmamıştır (p>0,05).

Multivariate analizdetümdeğişkenlereşzamanlımodelealındığında, BMI'ninosteoporozriskiniazaltmadakibağımsızetkisinikoruduğugörülmüştür (OR: 0,904; %95 GA: 0,822–0,995; p=0,040). Buna göreBMI'deki her birbirimlikartış, diğerdeğişkenlersabittutulduğundaosteoporozgelişmeriskiniyaklaşık %10 oranındaazaltmaktadır. SGLT2 inhibitörükullanımıise multivariate analizdekoruyucuyöndeetkisinisürdürmeklebirlikteistatistikselanlamlılıksınırındakalmıştır (OR: 0,366; %95 GA: 0,126–1,067; p=0,066). SGLT2 inhibitörükullanımımultivaryantanalizdekoruyucuyöndeilişkigöstermeyedevametmişancakistatistikselanlamlılığaulaşmamıştır (OR=0,366; %95 GA 0,126–1,067; p=0,066). Serum kalsiyum, 25-OH D vitamini, yaş, menopozsüresi, diyabetsüresiveaçlıkkanglukozu multivariate analizdebağımsızbelirleyiciolaraksaptanmamıştır (p>0,05)

Tablo 6. OsteopeniGelişimineEtkiliFaktörlerinLojistik Regresyon Analizi

	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
Değişken	**OR**	**%95 GA**	**p**	**OR**	**%95 GA**	**p**
Yaş (yıl)	**1,058**	**1,022–1,094**	**0,001**	0,988	0,856–1,142	0,873
Menopoz süresi (yıl)	**1,056**	**1,020–1,094**	**0,002**	1,085	0,938–1,256	0,273
SGLT2 kullanımı (Vaka=1)	0,972	0,595–1,586	0,909	1,098	0,605–1,991	0,759
Diyabet süresi (yıl)	1,029	0,975–1,086	0,297	1,001	0,934–1,073	0,978
BMI (kg/m²)	0,955	0,907–1,005	0,077	0,966	0,913–1,023	0,236
25-OH D vitamini (ng/mL)	1,015	0,996–1,035	0,115	1,010	0,989–1,032	0,341
Serum kalsiyum (mg/dL)	**1,552**	**1,001–2,407**	**0,050**	**1,774**	**1,093–2,880**	**0,020**
Glukoz (mg/dL)	1,001	0,996–1,005	0,780	1,001	0,995–1,006	0,751

*OR: Odds ratio. GA: Güven aralığı. Bağımlı değişken: Osteopeni (T-skoru -1,0 ile -2,5 arası, osteoporoz olmaksızın). n=230, olay=104. Pseudo R²=0,071. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.*

Osteopenigelişimineetkilifaktörleribelirlemekamacıylauygulananlojistikregresyonanalizineosteoporoztanısıbulunmayanhastalardahiledilmişoluposteopeni, herhangibirbölgede T-skoru -1,0 ile -2,5 arasındaolaraktanımlanmıştır (tablo 6).

Univariate analizdeyaşınosteopenigelişimiüzerindeanlamlıpozitifetkiyesahipolduğugörülmüştür (OR: 1,058; %95 GA: 1,022–1,094; p=0,001). Benzer şekildemenopozsüresininuzamasınınosteopeniriskinianlamlıdüzeydeartırdığısaptanmıştır (OR: 1,056; %95 GA: 1,020–1,094; p=0,002). Serum kalsiyumdüzeyi de univariate analizdeosteopeniileanlamlıilişkigösterenbirdeğişkenolaraksaptanmıştır (OR: 1,552; %95 GA: 1,001–2,407; p=0,050). SGLT2 inhibitörükullanımı, BMI, diyabetsüresi, 25-OH D vitaminiveaçlıkkanglukozu univariate analizdeistatistikselolarakanlamlıbulunmamıştır (p>0,05).

Multivariate analizdeisetümdeğişkenlereşzamanlımodelealındığında, yalnızca serum kalsiyumdüzeyininosteopenigelişimiüzerindebağımsızveanlamlıetkisinikoruduğugörülmüştür (OR: 1,774; %95 GA: 1,093–2,880; p=0,020). Bu bulgu, serum kalsiyumdüzeyindeki her birbirimlikartışındiğerdeğişkenlersabittutulduğundaosteopeniriskiniyaklaşık 1,8 kat artırdığınaişaretetmektedir. Univariate analizdeanlamlıbulunanyaşvemenopozsüresiise multivariate modeldebağımsızbelirleyiciolmaözelliğiniyitirmiştir (sırasıyla p=0,873; p=0,273). SGLT2 inhibitörükullanımı her ikianalizde de osteopenigelişimiaçısındananlamlıbirilişkigöstermemiştir (p>0,05).

Tablo 7. OsteoporozveOsteopeniBirlikteGelişimineEtkiliFaktörlerinLojistik Regresyon Analizi

	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
Değişken	**OR**	**%95 GA**	**p**	**OR**	**%95 GA**	**p**
Yaş (yıl)	**1,073**	**1,035–1,112**	**<0,001**	1,047	0,906–1,211	0,534
Menopoz süresi (yıl)	**1,071**	**1,033–1,110**	**<0,001**	1,031	0,889–1,194	0,689
SGLT2 kullanımı (Vaka=1)	0,641	0,391–1,051	0,078	0,778	0,429–1,412	0,410
Diyabet süresi (yıl)	1,014	0,961–1,070	0,607	0,989	0,923–1,060	0,761
BMI (kg/m²)	**0,923**	**0,875–0,974**	**0,004**	**0,934**	**0,882–0,990**	**0,021**
25-OH D vitamini (ng/mL)	1,006	0,987–1,025	0,538	0,998	0,977–1,020	0,871
Serum kalsiyum (mg/dL)	1,170	0,771–1,774	0,460	1,427	0,893–2,282	0,137
Glukoz (mg/dL)	1,000	0,995–1,004	0,847	1,001	0,996–1,007	0,669

*OR: Odds ratio. GA: Güven aralığı. Bağımlı değişken: Osteoporoz ve/veya osteopeni (T-skoru ≤-1,0, herhangi bölge). n=230, olay=126. Pseudo R²=0,081. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.*

Herhangibirbölgede T-skoru ≤-1,0 olaraktanımlananosteoporozve/veyaosteopenivarlığınaetkilifaktörleribelirlemekamacıyl akombinebağımlıdeğişkenoluşturularaklojistikregresyonanaliziuygulanmıştır (Tablo7).

Univariate analizdeyaş (OR: 1,073; %95 GA: 1,035–1,112; p<0,001) vemenopozsüresi (OR: 1,071; %95 GA: 1,033–1,110; p<0,001) kombinekemikpatolojisigelişimiileileridüzeydeanlamlıbiçimdeilişkilibulunmuştur. BMI'ninartmasıisekemikpatolojisiriskinianlamlıdüzeydeazaltanbirfaktörolaraksaptanmış tır (OR: 0,923; %95 GA: 0,875–0,974; p=0,004). SGLT2 inhibitörükullanımınınkoruyucuyöndebireğilimsergilediğigözlemlenmişolmaklabirlikteb uilişkiistatistikselanlamlılıksınırındakalmıştır (OR: 0,641; %95 GA: 0,391–1,051; p=0,078). Diyabetsüresi, 25-OH D vitamini, serum kalsiyumveaçlıkkanglukozu univariate analizdeanlamlıbulunmamıştır (p>0,05).

Multivariate analizdetümdeğişkenlerbiraradadeğerlendirildiğinde, yalnızcaBMI'ninkombinekemikpatolojisigelişimiüzerindebağımsızkoruyucuetkisinikoru duğugörülmüştür (OR: 0,934; %95 GA: 0,882–0,990; p=0,021). Bu bulgu, BMI'deki her birbirimlikartışındiğerdeğişkenlersabittutulduğundakemikpatolojisiriskiniyaklaşık %7 oranındaazalttığınaişaretetmektedir. Univariate analizdeanlamlıbulunanyaşvemenopozsüresiise multivariate modeldebağımsızbelirleyiciolmaözelliğiniyitirmiştir (sırasıyla p=0,534; p=0,689). SGLT2 inhibitörükullanımı multivariate analizde de anlamlıbağımsızbelirleyiciolaraksaptanmamıştır (OR: 0,778; p=0,410);

ancakbubulgunun, SGLT2 grubunundahagençvedahakısamenopozsüresinesahipolmasındankaynaklanankompanzatuarbiretkiylemaskelenmişolabileceğigözardıedilmemelidir.

Tablo 8.SGLT2 İnhibitörüKullanımSüresiileKemik Mineral YoğunluğuParametreleriArasındaki Spearman KorelasyonAnalizi (Vaka Grubu, n=130)

Parametre	n	r (Spearman)	p	%95 GA
Femur boynu BMD (g/cm²)	129	0,028	0,752	-0,145 – 0,199
Femur toplam BMD (g/cm²)	130	-0,006	0,950	-0,178 – 0,167
L1-L4 BMD (g/cm²)	128	-0,029	0,742	-0,202 – 0,145
Femur boynu T-skoru	129	0,050	0,576	-0,126 – 0,222
Femur toplam T-skoru	130	-0,002	0,982	-0,174 – 0,170
L1-L4 T-skoru	130	-0,050	0,569	-0,222 – 0,124
Femur boynu Z-skoru	129	0,143	0,107	-0,031 – 0,308
Femur toplam Z-skoru	130	0,056	0,529	-0,119 – 0,228
L1-L4 Z-skoru	130	-0,081	0,358	-0,253 – 0,094

*Spearman korelasyon katsayısı (r). GA: Güven aralığı. NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil. Analiz yalnızca SGLT2 inhibitörü kullanan vaka grubunda (n=130) gerçekleştirilmiştir. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.*

SGLT2 inhibitörükullanımsüresininkemik mineral yoğunluğuüzerindekikümülatifetkisinideğerlendirmekamacıylayalnızcavakagrubunuoluşturan 130 hasta üzerinde Spearman korelasyonanaliziuygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 8'de sunulmuştur.

Femur boynu BMD (r=0,028; p=0,752), femur toplam BMD (r=-0,006; p=0,950) ve L1-L4 BMD (r=-0,029; p=0,742) değerleriile SGLT2 inhibitörükullanımsüresiarasındaistatistikselolarakanlamlıbirkorelasyonsaptanmamıştır. Benzer şekilde femur boynu T-skoru (r=0,050; p=0,576), femur toplam T-skoru (r=-0,002; p=0,982) ve L1-L4 T-skoru (r=-0,050; p=0,569) ilekullanımsüresiarasında da anlamlıbirilişkibulunamamıştır. Z-skoruparametreleriaçısından da kullanımsüresiyleanlamlıbirkorelasyongözlemlenmemiştir; femur boynu Z-skoru (r=0,143; p=0,107), femur toplam Z-skoru (r=0,056; p=0,529) ve L1-L4 Z-skoru (r=-0,081; p=0,358) değerlerinintümüistatistikselanlamlılıksınırınınaltındakalmıştır.

Tümbubulgularbiraradadeğerlendirildiğinde, SGLT2 inhibitörükullanımsüresinin (medyan 3,5 yıl; aralık 1–10 yıl) kemik mineral

yoğunluğuüzerindeistatistikselolarakanlamlıbirkümülatifetkioluşturmadığıgörülmektedir
.

Tablo 9. Dapagliflozin ve Empagliflozin
KullanımınınKemikParametreleriÜzerineEtkilerininKarşılaştırılması

	Dapagliflozin (n=69)		Empagliflozin (n=61)		p
Parametre	***Mean±SD***	***Median (IQR 25-75)***	***Mean±SD***	***Median (IQR 25-75)***	
BMD — Kemik Mineral Yoğunluğu					
Femur boynu BMD (g/cm²)	0,896±0,128	0,900 (0,796–0,983)	0,876±0,153	0,852 (0,789–0,935)	**0,179**
Femur toplam BMD (g/cm²)	0,982±0,125	0,983 (0,897–1,066)	0,979±0,162	0,978 (0,862–1,066)	**0,623**
L1-L4 BMD (g/cm²)	1,102±0,170	1,091 (1,000–1,208)	1,135±0,223	1,089 (1,010–1,211)	**0,676**
T-Skoru					
Femur boynu T-skoru	-0,449±1,067	-0,400 (-1,275–0,300)	-0,671±1,243	-0,800 (-1,300–(-0,200))	**0,096**
Femur toplam T-skoru	0,022±1,033	0,100 (-0,700–0,700)	-0,026±1,341	-0,100 (-1,000–0,700)	**0,518**
L1-L4 T-skoru	-0,354±1,352	-0,400 (-1,200–0,500)	-0,097±1,722	-0,400 (-1,100–0,500)	**0,723**
Z-Skoru					
Femur boynu Z-skoru	0,169±0,978	0,200 (-0,625–0,925)	0,187±1,204	-0,100 (-0,700–0,700)	**0,518**
Femur toplam Z-skoru	0,356±0,964	0,400 (-0,200–1,000)	0,477±1,310	0,500 (-0,500–1,200)	**0,918**
L1-L4 Z-skoru	0,403±1,539	0,300 (-0,400–1,000)	0,793±1,578	0,600 (-0,400–1,400)	**0,236**
Tanı dağılımı					
Osteoporoz (T≤-2,5)	3 (%4,3)		3 (%4,9)		1,000†
Osteopeni (T: -1,0–-2,5)	29 (%42,0)		36 (%59,0)		**0,078**†

*MWU: Mann-Whitney U testi. †Fisher's exact test. Veriler Mean±SD ve Median (IQR 25-75) olarak verilmiştir. NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.*

SGLT2 inhibitörükullananvakagrubuiçindeilaçtürünegöre alt grupanalizigerçekleştirilmiş; dapagliflozin (n=69) ve empagliflozin (n=61) kullananhastalarkarşılaştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur.

BMD değerleriincelendiğinde, femur boynuBMD'nin dapagliflozin grubundamedyan 0,900 (0,796–0,983) g/cm², empagliflozin grubunda 0,852 (0,789–0,935) g/cm² olduğugörülmüş; ancakgruplararasındakibu fark istatistikselolarakanlamlıbulunmamıştır (p=0,179). Femur toplam BMD (p=0,623) ve L1-L4 BMD (p=0,676) açısından da her ikigruparasındaanlamlıfarklılıksaptanmamıştır.

T-skorudeğerlerideğerlendirildiğinde, femur boynu T-skoru dapagliflozin grubundamedyan -0,400 (-1,275–0,300), empagliflozin grubunda -0,800 (-1,300–(-0,200)) olaraksaptanmış; numerikolarak dapagliflozin lehinebireğilimgözlemlenmişolmaklabirliktebu fark

istatistikselanlamlılıksınırındakalmıştır (p=0,096). Femur toplam T-skoru (p=0,518) ve L1-L4 T-skoru (p=0,723) açısındaniseikigruparasındaanlamlı fark bulunmamıştır. Z-skoruparametreleri de her ikigruptabenzerseyretmişolupistatistikselolarakanlamlıbirfarklılıksaptanmamıştır (p>0,05).

Tanıdağılımıincelendiğinde, osteoporozprevalansının her ikigruptabenzerolduğugörülmüştür (dapagliflozin %4,3, empagliflozin %4,9; p=1,000). Osteopeniprevalansı dapagliflozin grubunda %42,0, empagliflozin grubunda %59,0 olaraksaptanmışolupbu fark istatistikselanlamlılıksınırındakalmıştır (p=0,078).

Sonuçolarak, dapagliflozin ve empagliflozin kullananhastalararasındakemik mineral yoğunluğu, T-skoru, Z-skoruvetanıdağılımıaçısındanistatistikselolarakanlamlıbirfarklılıksaptanmamıştır. Bu bulgu, ikifarklı SGLT2 inhibitörününkemikparametreleriüzerindekietkilerininbirbirinebenzerolduğunaişaretetmektedir; ancakörneklembüyüklüğüngörecesınırlıolmasınedeniylebusonucunihtiyatlayorumlanmasıgerekmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, tip 2 diyabetesmellitus (T2DM) tanılı postmenopozal kadınlarda SGLT2 inhibitörü kullanımının kemik mineral yoğunluğu ve osteoporoz sıklığı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Temel bulgularımız, SGLT2 inhibitörü kullanan grupta femur boynu ve total femur KMY değerlerinin daha yüksek olduğunu, osteoporoz prevalansının ise kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiğini göstermiştir. Bununla birlikte, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde SGLT2 inhibitörü kullanımı ile osteoporoz gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (OR=0,366; p=0,066). Bu sonucun, çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı olarak kontrol grubundaki hastaların menopoz süresinin ve yaş ortalamasının SGLT2 inhibitörü grubuna göre daha yüksekolmasındankaynaklanabileceğideğerlendirilmektedir.

T2DM veiskeletsistemiarasındakiilişkiliteratürdekarmaşıkbirtablosergilemektedir.Tip 1 diyabetteinsülineksikliğinebağlıolarak KMY değerlerindebelirginbirdüşüşgözlenirken, T2DM hastalarında KMY değerlerigenellikle normal veyareferansaralığınüzerindedir(49,50)Bu durumun, yüksekvücutkitleindeksiileilişkilimekanikyüklenmedenvehiperinsülinemininkemiküzerindekipotansiyelanaboliketkilerindenkaynaklandığıdüşünülmektedir(51) Nitekim yapılan meta-analizler, T2DM hastalarının femur boynuvelomberomurgadadiyabetikolmayanbireyleregöredahayüksek KMY değerlerinesahipolduğunudoğrulamaktadır(51,52)Ancak yüksek KMY, bu hastalarda kemik sağlığının korunduğu anlamına gelmemektedir.

Leslie vearkadaşları(10)diyabetikbireylerdeKMY'nintekbaşınakırıkriskiniöngörmedeyetersizkaldığınıvekemikkalitesindekibozulmanınbusüreçtebelirleyiciolduğunugöstermiştir. Oei vearkadaşları(43)ise T2DM hastalarında KMY değerlerinin normal veyayükseksaptanmasınarağmen, yetersizglisemikkontrolünkırıkriskiniparadoksalolarakartırdığınıvurgulamıştır. Mekanizmalaraodaklanançalışmalarda Yamamoto ve Sugimoto

(46)hiperglisemiyebağlıolarakkemikmatriksindebirikenileriglikasyon son ürünlerininkollajenliflerininelastikiyetinibozarakkemikdirenciniazalttığınıbildirmiştir. Ayrıca Cipriani vearkadaşları(41)diyabetebağlıkemikkırılganlığınındüşükkemikdönüşümü, kronikinflamasyonvemikrovaskülerhasarınsinerjiketkisiyleortayaçıktığınısavunmaktadır .Sonuçolarakyürütülen geniş ölçekli çalışmalarda, diyabetik bireylerde KMY'nin tek başına kırık riskini öngörmede yetersiz kaldığı; aynı KMY değerine sahip diyabetik olmayan bir bireye göre diyabetik hastanın kırık riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53)Bu paradoksun en makul açıklaması, kemik kalitesindeki niteliksel bozulmadır. Oei ve arkadaşları tarafından vurgulandığı üzere, T2DM'de kemik mineral miktarı korunsa bile, yetersiz glisemik kontrol "kırılgan kemik" yapısına yol açarak kırık riskini paradoksal olarak artırmaktadır (43) Çalışmamızda SGLT2 inhibitörü grubunda saptanan yüksek KMY değerleri, literatürdeki bu genel eğilimle paralellik göstermektedir; ancak bu değerlerin gerçek bir kemik koruyucu etkiden mi yoksa diyabetin doğal seyrindeki bu paradoksal artıştan mı kaynaklandığı dikkatle analiz edilmelidir.

Diyabete bağlı kemik kırılganlığının patofizyolojisinde kronik hiperglisemi ve buna bağlı gelişen moleküler değişimler başrolü oynamaktadır. Yamamoto ve Sugimoto'nun çalışmaları, kemik matriksinde biriken ileri glikasyon son ürünlerinin kemik materyal özelliklerini nasıl bozduğunu detaylandırmıştır (46) Kemik organik fazının %90'ını oluşturan tip 1 kollajen, hiperglisemik ortamda non-enzimatik glikasyona uğramaktadır (45) Bu süreç, kollajen lifleri arasında kontrolsüz çapraz bağlar (örneğin pentosidin) oluşturarak kemiğin elastikiyetini ve enerji absorbe etme kapasitesini (toughness) ciddi oranda azaltmaktadır (42,54)Moleküler düzeyde incelendiğinde, AGE birikimi kemik hücreleri üzerinde de baskılayıcı bir etki yaratmaktadır. AGE'ler, osteoblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak kemik oluşum genlerinin (RUNX2 ve osteokalsin gibi) ekspresyonunu azaltmakta ve osteoblastik farklılaşmayı inhibe etmektedir (45,54). Katayama ve arkadaşları yaptıkları in vitro deneylerde, AGE ile modifiye edilmiş kollajen üzerinde kültüre edilen osteoblastlarda nodül oluşumunun %70 oranında azaldığını gözlemlemiştir (55) Bu durum, kemik yeniden yapılanma döngüsünün yavaşlamasına ve "düşük kemik

dönüşümü" tablosunun gelişmesine neden olmaktadır (41,56). Cipriani ve arkadaşları tarafından savunulan bu düşük dönüşüm hali, kemikteki mikrotravmaların ve çatlakların onarılamamasına, dolayısıyla kemik kırılganlığının artmasına yol açan sinerjik bir hasar mekanizması oluşturmaktadır (41)

SGLT2 inhibitörlerinin iskelet sistemi üzerindeki etkileri, özellikle mineral homeostazı ve hormonal eksenlerdeki değişimler üzerinden tartışılmaktadır. Bu ilaçlar, böbrek proksimal tübüllerinde sodyum ve glikoz geri emilimini engelleyerek glisemi kontrolü sağlarken, eş zamanlı olarak tübüler fosfat geri emilimini artırabilmektedir (15,57) Taylor ve arkadaşları tarafından önerilen modelde, serum fosfatındaki bu artış (ki canagliflozin ile yapılan çalışmalarda 36 saatte yaklaşık 0.61 mg/dL'lik bir pik artış saptanmıştır), fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve parathormon (PTH) seviyelerinde yükselmeyi tetiklemektedir (57)Yükselen FGF-23 seviyeleri, 1,25-dihidroksivitamin D üretimini baskılayarak bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltmakta ve bu da PTH üzerinde ek bir stimülasyon yaratarak ikincil hiperparatiroidizme zemin hazırlamaktadır (14,58) Teorik olarak PTH'daki bu kronik yükselme, kemik rezorpsiyonunu hızlandırarak KMY kaybına ve kırık riskine yol açabilir (58) Ancak, Edmonston ve Wolf'un belirttiği üzere, bu biyokimyasal değişimlerin klinik sonuçları her zaman beklendiği kadar dramatik değildir; zira vücuttaki negatif geri besleme mekanizmaları bu mineral dengesini stabilize etmeye çalışmaktadır (59) Bizim çalışmamızda SGLT2 inhibitörü kullanan grupta KMY'nin korunmuş olması, Piccoli ve arkadaşları tarafından da ifade edildiği gibi, bu biyokimyasal dalgalanmaların her zaman klinik olarak anlamlı bir kemik kaybıyla sonuçlanmadığını desteklemektedir.

Literatürdeki geniş ölçekli klinik çalışmalar ve meta-analizler, SGLT2 inhibitörlerinin kemik güvenliği konusunda genellikle güven verici sonuçlar sunmaktadır. Tang ve arkadaşları tarafından yürütülen 38 randomize kontrollü çalışmayı (30.384 hasta) kapsayan devasa bir ağ meta-analizinde, SGLT2 inhibitörü kullanımının plaseboya kıyasla kırık riskinde anlamlı bir artışa yol açmadığı saptanmıştır (60) Benzer şekilde, Li ve arkadaşları tarafından güncellenen meta-analizde de bu ilaç sınıfının kemik mineral yoğunluğu ve kırık sıklığı üzerinde genel olarak "nötr" bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (61)Ancak bu konuda bazı istisnalar mevcuttur. Örneğin,

CANVAS çalışması canagliflozin kullanımı ile kırık riskinde %26'lık bir artış saptamıştır (HR 1.26; %95 CI, 1.04-1.52) (62) Bu artışın nedeni olarak, mineral metabolizmasındaki değişimlerin yanı sıra, ozmotik diürez ve hacim azalmasına bağlı gelişen ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı "düşme" olayları suçlanmaktadır.(62,63) Çalışmamızda SGLT2 inhibitörü grubunda osteoporoz prevalansının düşük bulunması, bu genel güvenlik profilini destekleyen klinik bir gözlemdir. Van der Burgh ve arkadaşları tarafından yapılan analizlerde de belirtildiği üzere, SGLT2 inhibitörlerinin iskelet sistemi üzerinde zararlı bir etkisi olmadığı, aksine iyi bir glisemik kontrol yoluyla dolaylı koruma sağlayabileceği düşünülmektedir. (37)

Çalışmamızda, SGLT2 inhibitörü kullanan grupta osteoporoz prevalansının yaklaşık üç kat daha düşük saptanması klinik açıdan son derece dikkat çekicidir. Bu koruyucu eğilim, lojistik regresyon analizinde p=0,066 değeri ile istatistiksel anlamlılık sınırının hemen altında kalmıştır. İstatistiksel olarak OR değerinin 0,366 olması, SGLT2 inhibitörü kullanımının osteoporoz riskini %63,4 oranında azalttığına dair güçlü bir işaret sunsa da p değerinin 0,05'in üzerinde olması bu bulgunun genelleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu sonucun ortaya çıkmasındaki en büyük kısıtlılık, kontrol grubundaki hastaların başlangıç demografik özellikleridir. Kontrol grubunun yaş ortalamasının ve menopoz süresinin SGLT2 inhibitörü grubuna göre daha yüksek olması, bu grubun kemik kaybı açısından daha dezavantajlı bir başlangıç noktasına sahip olduğunu göstermektedir. Postmenopozal dönemde östrojen eksikliğinin süresi, kemik döngüsü ve mineral kaybı üzerinde kümülatif bir etkiye sahiptir (57,63) Bu durum, SGLT2 inhibitörü grubunda gözlenen daha yüksek KMY değerlerinin bir kısmının ilacın etkisinden ziyade, hastaların biyolojik olarak daha avantajlı (daha genç ve kısa süreli menopoz) olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

T2DM'de kemik sağlığının yönetimi, sadece KMY ölçümlerine dayanarak yapılamayacak kadar karmaşıktır. Mevcut FRAX gibi risk değerlendirme araçlarının diyabetik hastalarda kırık riskini olduğundan daha düşük tahmin ettiği bilinmektedir (64,65) Bu nedenle, kemik mikromimarisini dolaylı olarak yansıtan Trabeküler Kemik Skoru ve yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi gibi yöntemler gelecekteki çalışmalarda daha fazla yer almalıdır.

SGLT2 inhibitörlerinin iskelet sistemi üzerindeki potansiyel etkilerini tam olarak anlamak için, sadece KMY'ye değil, aynı zamanda kemik dönüşüm belirteçlerine (CTX, P1NP) ve mineral dengesini düzenleyen hormonlara (FGF-23, PTH) odaklanan uzun dönemli, randomize ve yaş/menopoz süresi açısından eşleştirilmiş kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif ve tek merkezli tasarımı nedeniyle elde edilen sonuçlar nedensellik ilişkisi kurmaya olanak vermemektedir. Ayrıca çalışma grupları oluşturulurken benzer klinik özelliklere sahip bireyler seçilmeye çalışılmış olmakla birlikte, yaş, menopoz süresi ve diyabet süresi gibi KMY'yi etkileyebilecek bazı temel değişkenlerde gruplar arasında rezidüel farklılıklar bulunması olasıdır. Bu durum gözlenen ilişkinin büyüklüğünü kısmen etkileyebilir. Buna ek olarak, çalışmaya dahil edilen olguların kalsiyumun ilaç formunu (takviyesini) kullanıp kullanmadığına dair verilerin eksik olması, kemik mineral yoğunluğu sonuçları üzerindeki olası dışsal etkilerin tam olarak analiz edilememesi açısından bir kısıtlılık teşkil etmektedir. Bununla birlikte, çok değişkenli analizler ile olası karıştırıcı faktörlerin etkisi en aza indirilmeye çalışılmıştır. Son olarak, kemik sağlığı yalnızca DXA ile değerlendirildiğinden, kemik mikromimarisi ve kemik kalitesi gibi niteliksel parametreler incelenememiştir. Daha geniş örneklemli, prospektif ve uzun süreli izlem içeren çalışmaların bu bulguları desteklemesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) tanısıylatakipedilenpostmenopozalkadınlarda SGLT2 inhibitörükullanımınınkemik mineral yoğunluğuveosteoporozsıklığıüzerindekietkilerideğerlendirilmiştir.

Çalışmasonuçlarımızagöre, SGLT2 inhibitörükullananhastalarda femur boynuve total femur KMY değerlerikontrolgrubunagöredahayükseksaptanmış; osteoporozprevalansıise SGLT2 inhibitörükullanangruptadahadüşükbulunmuştur. Bununlabirlikte, çokdeğişkenlilojistikregresyonanalizinde SGLT2 inhibitörükullanımıileosteoporozgelişimiarasındakiilişkiistatistikselanlamlılıkdüzeyineul aşmamıştır (p=0,066). SGLT2 inhibitörügrubundagözlenenbudahaolumlukemiktablosunun, çalışmanıntemelkısıtlılıklarındanbiriolankontrolgrubundakibireylerinyaşortalamasınınve menopozsüresinindahayüksekolmasındankaynaklanabileceğideğerlendirilmektedir. İleriyaşveöstrojeneksikliğisüresininuzaması, kemikkaybınıveosteoporozgelişiminitetikleyenentemel risk faktörleridir(66)

Çalışmamızda empagliflozin ve dapagliflozin kullananhastalararasında KMY veosteoporozsıklığıaçısındananlamlıbirfarklılıksaptanmamıştır. Bu bulgu, SGLT2 inhibitörlerininkemiksağlığıüzerindekietkilerininbelirlibirmoleküleözgüolmadığınıvelite ratürdekigüncel meta-analizlerleuyumluolarakbuilaçgrubununkemik mineral yoğunluğuüzerindegenelolaraknötrbirprofilsergilediğinidesteklemektedir(37,41)

Elde edilenveriler, SGLT2 inhibitörlerininpostmenopozalkadınlardakemiksağlığıüzerindebelirginbirolumsuzetkiolu şturmadığınıgöstermektedir. Ancak, retrospektiftasarımvegruplararasındakidemografikfarklılıklar (yaşvemenopozsüresigibi)

nedeniyle,
builaçlarınpotansiyelkoruyucuetkilerinedairbulgularihtiyatlayorumlanmalıdır. SGLT2 inhibitörlerininkemikmetabolizmasıvemikromimarisiüzerindekiuzundönemlietkilerinind aha net ortayakonabilmesiiçin, dahagenişörneklemli, gruplarındemografikaçıdandahabenzerolduğuprospektifçalışmalaraihtiyaçduyulmaktadır
.

7. KAYNAKLAR

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Jan 21;374(3):254–62. doi:10.1056/NEJMCP1513724;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:NEJM;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER PubMed PMID: 26789873.
2. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. Nature Reviews Disease Primers 2016 2:1. 2016 Sep 29;2(1):16069-. doi:10.1038/nrdp.2016.69 PubMed PMID: 27681935.
3. Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine. 2005 Aug 11;353(6):595–603. doi:10.1056/NEJMCP043801
4. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporos Int. 2012 Mar;23(3):949–55. doi:10.1007/S00198-011-1655-5 PubMed PMID: 21594756.
5. Kirazlı Y, AtamazÇalış F, El Ö, Gökçe Kutsal Y, Peker Ö, Sindel D, et al. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. Archives of Osteoporosis 2020 15:1. 2020 Aug 29;15(1):137-. doi:10.1007/S11657-020-00799-0 PubMed PMID: 32860546.
6. Satman I, Beyhan •, Yildiz Tutuncu O•, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology 2013 28:2. 2013 Feb 14;28(2):169–80. doi:10.1007/S10654-013-9771-5 PubMed PMID: 23407904.
7. Schwartz A V. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? Calcified Tissue International 2003 73:6. 2003 Dec 1;73(6):515–9. doi:10.1007/S00223-003-0023-7 PubMed PMID: 14517715.
8. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. Osteoporosis International 2006 18:4. 2006 Oct 27;18(4):427–44. doi:10.1007/S00198-006-0253-4 PubMed PMID: 17068657.
9. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nature Reviews Endocrinology 2016 13:4. 2016 Sep 23;13(4):208–19. doi:10.1038/nrendo.2016.153 PubMed PMID: 27658727.
10. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz A V., Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. Journal of Bone and Mineral Research. 2012 Nov 1;27(11):2231–7. doi:10.1002/JBMR.1759 PubMed PMID: 23023946.
11. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology 2016 12:10. 2016 Jun 24;12(10):566–92. doi:10.1038/nrendo.2016.86 PubMed PMID: 27339889.
12. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes ObesMetab. 2014 Feb 1;16(2):159–69.

doi:10.1111/DOM.12189;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:14631326;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER PubMed PMID: 23906445.

13. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan 1;101(1):44–51. doi:10.1210/JC.2015-1860 PubMed PMID: 26580234.
14. Ye Y, Zhao C, Liang J, Yang Y, Yu M, Qu X. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on bone metabolism and fracture risk. Front Pharmacol. 2019 Jan 8;9(JAN):425628. doi:10.3389/FPHAR.2018.01517/TEXT PubMed PMID: 30670968.
15. Blau JE, Bauman V, Conway EM, Piaggi P, Walter MF, Wright EC, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 2018 Apr 19;3(8). doi:10.1172/JCI.INSIGHT.99123 PubMed PMID: 0.
16. Wang X, Zhang F, Zhang Y, Zhang J, Sheng Y, Wang W, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on fractures, BMD, and bone metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporosis International 2023 34:12. 2023 Sep 11;34(12):2013–25. doi:10.1007/S00198-023-06908-2 PubMed PMID: 37695339.
17. Lou Y, Yu Y, Duan J, Bi S, Swe KNC, Xi Z, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2020;11. doi:10.1177/2040622320961599;WEBSITE:WEBSITE:SAGE;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:TAJA;WGROUP:STRING:PUBLICATION
18. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos. 2013 Dec 1;8(1–2):136-. doi:10.1007/S11657-013-0136-1/TABLES/67 PubMed PMID: 24113837.
19. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey E V. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. Journal of Endocrinological Investigation 2023 47:3. 2023 Oct 24;47(3):501–11. doi:10.1007/S40618-023-02219-9 PubMed PMID: 37874461.
20. Ma S, Goh EL, Jin A, Bhattacharya R, Boughton OR, Patel B, et al. Long-term effects of bisphosphonate therapy: Perforations, microcracks and mechanical properties. Sci Rep. 2017 Mar 6;7(1):43399-. doi:10.1038/SREP43399;TECHMETA PubMed PMID: 28262693.
21. Kishimoto H. [Change in the definition of osteoporosis especially on bone quality]. Clin Calcium. 2005 May;15(5):736–40. PubMed PMID: 15876733.
22. Watts NB. Bone Quality: Getting Closer to a Definition. Journal of Bone and Mineral Research. 2002 Jul 1;17(7):1148–50. doi:10.1359/JBMR.2002.17.7.1148 PubMed PMID: 12096827.
23. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis International 2022 33:10. 2022 Apr 28;33(10):2049–102. doi:10.1007/S00198-021-05900-Y PubMed PMID: 35478046.

24. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Internal and Emergency Medicine 2018 14:1. 2018 Jun 13;14(1):85–102. doi:10.1007/S11739-018-1874-2 PubMed PMID: 29948835.
25. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N, Branco JC, Bruyère O, Cavalli L, et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art—outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Mu…. Aging Clinical and Experimental Research 2019 31:10. 2019 Aug 17;31(10):1375–89. doi:10.1007/S40520-019-01294-4 PubMed PMID: 31422565.
26. Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2011 Feb 28;6(Volume 6, 2011):121–45. doi:10.1146/ANNUREV-PATHOL-011110-130203/CITE/REFWORKS PubMed PMID: 20936937.
27. Xourafa A, Lee KIR, Chen JH, Chen KH. Osteoporosis After Menopause and After Drug Therapy: The Molecular Mechanism of Bone Loss and Its Treatment. International Journal of Molecular Sciences 2026, Vol 27, Page 641. 2026 Jan 8;27(2):641. doi:10.3390/IJMS27020641
28. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. Aging Clinical and Experimental Research 2021 33:4. 2021 Mar 20;33(4):759–73. doi:10.1007/S40520-021-01817-Y PubMed PMID: 33742387.
29. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. Endocr Rev. 2022 Mar 9;43(2):240–313. doi:10.1210/ENDREV/BNAB028 PubMed PMID: 34476488.
30. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, Giusti F, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. Journal of Orthopaedics and Traumatology 2017 18:1. 2017 Oct 20;18(1):3–36. doi:10.1007/S10195-017-0474-7 PubMed PMID: 29058226.
31. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Bone. 2017 Nov 1;104:29–38. doi:10.1016/J.BONE.2017.01.024 PubMed PMID: 28119181.
32. Sànchez-Riera L, Carnahan E, Vos T, Veerman L, Norman R, Lim SS, et al. The global burden attributable to low bone mineral density. Ann Rheum Dis. 2014 Sep 1;73(9):1635–45. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204320 PubMed PMID: 24692584.
33. Demirel G, Karakoç Kumsar A, Taşkin Yilmaz F. TUZ TÜKETİMİ, KEMİK SAĞLIĞI VE OSTEOPOROZ. ERÜ SağlıkBilimleriFakültesiDergisi [Internet]. 2015 Dec 29 [cited 2026 Jun 7];3(1):67–76. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/erusaglik/article/297439
34. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006 Dec 1;1092(1):385–96. doi:10.1196/ANNALS.1365.035;WGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 17308163.

35. Küçük B, Özden ii ÖğrGör H, OsmangaziÜniversitesi E, Fakültesi T. Julius Wolff'un Kemik Anatomisi ÜzerineÇalışmalarıveMekanikAdaptasyonTeorisininTıpileBiyomekanikteki Evrimi. Lokman Hekim Dergisi. 2025 Sep 30;15(3):808–17. doi:10.31020/MUTFTD.1665954
36. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. Bone Research 2022 10:1. 2022 Jul 18;10(1):48-. doi:10.1038/s41413-022-00219-8 PubMed PMID: 35851054.
37. van der Burgh AC, de Keyser CE, Zillikens MC, Stricker BH. The Effects of Osteoporotic and Non-osteoporotic Medications on Fracture Risk and Bone Mineral Density. Drugs. 2021 Nov 1;81(16):1831–58. doi:10.1007/S40265-021-01625-8 PubMed PMID: 34724173.
38. Ono T, Hayashi M, Sasaki F, Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. Inflamm Regen. 2020 Feb 7;40(1). doi:10.1186/S41232-019-0111-3 PubMed PMID: 32047573.
39. Macfarlane EG, Haupt J, Dietz HC, Shore EM. TGF-β Family Signaling in Connective Tissue and Skeletal Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017 Nov 1;9(11):a022269. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A022269 PubMed PMID: 28246187.
40. Garimella R, Tague SE, Zhang J, Belibi F, Nahar N, Sun BH, et al. Expression and Synthesis of Bone Morphogenetic Proteins by Osteoclasts: A Possible Path to Anabolic Bone Remodeling. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2008 Jun;56(6):569–77. doi:10.1369/JHC.2008.950394 PubMed PMID: 18319273.
41. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, et al. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Mar 24;11:502331. doi:10.3389/FENDO.2020.00122/FULL
42. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. Calcif Tissue Int. 2017 May 1;100(5):528–35. doi:10.1007/S00223-016-0229-0 PubMed PMID: 28280846.
43. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GHS, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. Diabetes Care. 2013 Jun;36(6):1619–28. doi:10.2337/DC12-1188 PubMed PMID: 23315602.
44. Rubin MR, Patsch JM. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: Current concepts and future directions. Bone Res. 2016 Mar 22;4(1):16001-. doi:10.1038/BONERES.2016.1;SUBJMETA PubMed PMID: 27019762.
45. Piccoli A, Cannata F, Strollo R, Pedone C, Leanza G, Russo F, et al. Sclerostin Regulation, Microarchitecture, and Advanced Glycation End-Products in the Bone of Elderly Women With Type 2 Diabetes. Journal of Bone and Mineral Research. 2020 Dec 1;35(12):2415–22. doi:10.1002/JBMR.4153 PubMed PMID: 32777114.
46. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. Curr Osteoporos Rep. 2016 Dec 1;14(6):320–6. doi:10.1007/S11914-016-0332-1/FIGURES/1 PubMed PMID: 27704396.
47. Saito M, Marumo K. Bone quality in diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2013 Jun 14;4(JUN):52651. doi:10.3389/FENDO.2013.00072/TEXT

48. Gao Q, Jiang Y, Zhou D, Li G, Han Y, Yang J, et al. Advanced glycation end products mediate biomineralization disorder in diabetic bone disease. Cell Rep Med. 2024 Sep 17;5(9). doi:10.1016/j.xcrm.2024.101694 PubMed PMID: 39173634.

49. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. Clinical Diabetes and Endocrinology 2018 4:1. 2018 Apr 25;4(1):9-. doi:10.1186/S40842-018-0060-9

50. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia 2005 48:7. 2005 May 21;48(7):1292–9. doi:10.1007/S00125-005-1786-3 PubMed PMID: 15909154.

51. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. European Journal of Epidemiology 2012 27:5. 2012 Mar 27;27(5):319–32. doi:10.1007/S10654-012-9674-X PubMed PMID: 22451239.

52. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EHG. Diabetes, Diabetic Complications, and Fracture Risk. Curr Osteoporos Rep. 2015 Apr 1;13(2):106–15. doi:10.1007/S11914-015-0260-5/METRICS PubMed PMID: 25648962.

53. Schwartz A V., Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes. JAMA. 2011 Jun 1;305(21):2184–92. doi:10.1001/JAMA.2011.715 PubMed PMID: 21632482.

54. Phimphilai M, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Age-Influenced Receptors of Advanced Glycation End Product Overexpression Associated With Osteogenic Differentiation Impairment in Patients With Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 26;12:726182. doi:10.3389/FENDO.2021.726182/TEXT

55. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. Journal of Bone and Mineral Research. 1996 Jul 1;11(7):931–7. doi:10.1002/JBMR.5650110709 PubMed PMID: 8797113.

56. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. Journal of Bone and Mineral Research. 2014 Apr 1;29(4):787–95. doi:10.1002/JBMR.2106 PubMed PMID: 24123088.

57. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Jan 1;3(1):8–10. doi:10.1016/S2213-8587(14)70227-X PubMed PMID: 25523498.

58. Dong B, Lv R, Wang J, Che L, Wang Z, Huai Z, et al. The Extraglycemic Effect of SGLT-2is on Mineral and Bone Metabolism and Bone Fracture. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 7;13:918350. doi:10.3389/FENDO.2022.918350/TEXT

59. Edmonston D, Wolf M. Good guys, bad guys, guesses, and near misses in nephrology. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019 Jan 7;14(1):7–9. doi:10.2215/CJN.13801118 PubMed PMID: 30559107.

60. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes ObesMetab. 2016 Dec 1;18(12):1199–206. doi:10.1111/DOM.12742;JOURNAL:JOURNAL:14631326;WEBSITE:WEBSITE:DOM-PUBS;WGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 27407013.

61. Li X, Li T, Cheng Y, Lu Y, Xue M, Xu L, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Oct 1;35(7):e3170. doi:10.1002/DMRR.3170;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;JOURNAL:JOURNAL:10990895;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:15207560;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 30983141.

62. Zhuo M, Hawley CE, Paik JM, Bessette LG, Wexler DJ, Kim DH, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter–2 Inhibitors With Fracture Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2130762–e2130762. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.30762 PubMed PMID: 34705014.

63. Ko HY, Bea S, Jeong HE, Park S, Cho YM, Kong SH, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Incretin-Based Drugs and Risk of Fractures for Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2023 Sep 5;6(9):e2335797–e2335797. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.35797 PubMed PMID: 37751205.

64. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporosis International 2018 29:12. 2018 Jul 31;29(12):2585–96. doi:10.1007/S00198-018-4650-2 PubMed PMID: 30066131.

65. Sheu A, White CP, Center JR. Bone metabolism in diabetes: a clinician's guide to understanding the bone–glucose interplay. Diabetologia 2024 67:8. 2024 May 18;67(8):1493–506. doi:10.1007/S00125-024-06172-X PubMed PMID: 38761257.

66. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. Aging Clinical and Experimental Research 2021 33:4. 2021 Mar 20;33(4):759–73. doi:10.1007/S40520-021-01817-Y PubMed PMID: 33742387.