

TC.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF: DOÇ.DR. YÜKSEL ALTUNTAŞ

TİP 2 DİABETİK HASTALARDA PİOGLİTAZON TEDAVİSİNİN KEMİK
YIKIM - YAPIM MARKERLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İRDELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

ASLI ÇİFCİBAŞI ÖRMECİ

İSTANBUL 2008

İÇİNDEKİLER

1) Teşekkür	3
2) Giriş ve amaç	4
3) Genel Bilgiler	5
4) Materyal Metod	55
5) Bulgular	57
6) Tartışma ve Sonuç	73
7) Kaynaklar	76

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz boyunca bize her zaman yol gösteren tecrübesi ve bilgisinden faydalandığımız Sn. Hocamız Doç.Dr Yüksel ALTUNTAŞ'a her zaman desteğini ve yardımlarını gördüğümüz Kardiologumuz Sn. Erkan ÖZTEKİN'e, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik hemşirelerimize, her başım sıkıştığında koştuğum bir tanecik arkadaşım klinik sekreterimiz Nuray KAM'a, tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan sevgi ve güçlerini her zaman arkamda hissettiğim sevgili babacım Hasan ÇİFCİBAŞI'na, anneciğim Emel ÇİFCİBAŞI'na, sevgili Ablam Arzu, Ahmet, Berkay BİLDİRCİ'ye kardeşim Ufuk ÇİFCİBAŞI'na ve her an her zorlukta yanımda ve bana hep destek olan biricik eşim Tuğrul ÖRMECİ'ye sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden, birçok sistemi etkileyebilen kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM, hiperglisemi ve buna eşlik eden birçok metabolik bozukluklara ve çeşitli komplikasyonlara (makrovasküler ve mikrovasküler) yol açar. Bunlardan başka, Tip 1 ve Tip 2 DM'un osteoporoz gelişimi için de risk faktörü olduğu genel olarak kabul görmektedir. Ancak diyabetin kemik mineral yoğunluğu (KMD) üzerine etkisinin ne yönde olduğu konusunda çeşitli görüşler vardır. Yapılan birçok çalışma da Tip1 DM'da KMD'nin azaldığı, diğer taraftan Tip 2 DM'da KMD'nin arttığı ya da değişmeden kaldığı gösterilmiştir.

Tip 2 diyabetiklerdeki osteopeni ve osteoporozun nedenleri ve kemik mineral dansitesini etkileyen faktörler araştırılmaktadır. Bir çok sağlıklı kontrol gruplarıyla yapılan çalışmalarda kemik dansitometrisinin sağlıklı aynı yaş gruplarına göre eşit, düşük ya da yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 2 Diyabet obezite ile ilişkilidir. Adipoz doku östrojenin kaynağıdır. Bu da kemik dansitesi artışı ile sonuçlanır. Kemik turnover iyi metabolik kontrollü diyabetiklerde diyabetik olmayan şahıslarla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. Tip 2 diyabetiklerde kemik yapım markerleri ve kemik yıkım ürünleri incelenmiştir. Çalışmaların çoğunda Tip 2 diyabetiklerde bu markerlerde belirgin farklılık gözlenmemiştir.

Kemik mineral dansitesini etkileyen faktörler olarak; diyabet süresi, kan şekeri kontrolü beden-kitle indeksi, diyabet komplikasyonları, kullanılan ilaçlar gibi faktörler üzerinde durulmuştur. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında KMD ile metabolik kontrol ve diyabet süresi arasında korelasyon saptanırken bazılarında ise bağlantı bulunamamıştır. Günümüzde diyabetik olguların yaşam süresinin uzaması ve yaşlı diyabetik popülasyonun artışı, diyabetik hastalarda kronik komplikasyonların görülme sıklığını arttırmaktadır. Bununla beraber kan şekeri regülasyonuna yönelik kullanılan ilaçların kemik yapım yıkım markerları üzerine olan etkileride Diyabet ve osteoporoz açısından göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur.

DM da kullanılan glitazon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda glitazon teavisinin kemik yapım yıkım markerları üzerine etkisi araştırılmıştır. Bizim çalışmamızın amacı komplikasyonsuz Tip 2 Diyabetik osteopeni yada osteoporozu olmayan vakalarda pioglitazon tedavisinin kemik yapım ve yıkım markerları üzerine olan etkisini belirlemektir.

DIABETES MELLİTUS TANIMI VE TARİHÇESİ

DM hiperglisemi, glikozüri ve buna eşlik eden birçok klinik ve laboratuvar bulgusu ile seyreden kronik bir hastalıktır. Klinik bulguları klasik olarak poliüri, polifaji, polidipsi ve zayıflama gibi semptomlardır. Kronik bir metabolizma hastalığı olan diyabetes melitusta akut metabolik komplikasyonların yanı sıra, kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hastalığa bağlı morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenidir (1) .

Diyabetes mellitusun ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. M.Ö 150 yıllarında, Kapadokyalı Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak izah etmeye çalışmıştır (2). Büyük Türk İslam alimi İbn- i Sina'da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir.

1674 yılında, Thomas Willis adlı anatomist bir bilim adamı, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. İdrarla şeker atıldığını ilk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy göstermiştir. İdrarı kaynatarak, buharlaştırmış sonra kurutmuş ve kristalleştirmeye terk etmiştir. 1777 'de Pool ve 1778 'de Cawley kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamışlardır. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu, Fehling, 1850 yılında tarif etmiştir. Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Prague'den Lerch tanımlamış, onu 1857 yıllarındaki çalışmalarıyla Williams Paters izlemiştir.

Claude Bernard 1849-1855 tarihleri arasında yaptığı çalışmalarda hastalığın klinik bulguları yanı sıra, biyokimyasal bulgularıyla da ilgilenmiş ve glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını göstermiştir.

1869 yılında Paul Langerhans pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır. 1889 yılında Minkowski, hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmalarda pankreatektomi yapılan hayvanlarda diyabetes mellitus geliştiğini göstermişlerdir. 1922 'de Best ve Banting pankreas ekstresi insülini izole etmişler ve hastalık tedavisinde yeni bir çıkır açmışlardır.

1926 yılında Frank bugünkü oral antidiyabetiklerin atası Syntholini buldu. 1942 'de Laubatie, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra Sulfanilüre türevleri tıp dünyasına girdi.

1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulundu. 1973'de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmamayan ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (3).

DIABETES MELLİTUSUN TANIMI

Diyabetes Grekçe'de 'sifon' anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe ' bal' anlamına gelmekte olan mel sözcüğünden üretilmiştir (5).

Diyabetes Mellitus, endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği ya da periferde insülin direncinin neden olduğu, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla giden ve bunların sonucunda kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozun olduğu ve tedavi edilmediğinde poliüri, polidipsi, polifaji semptomlarıyla seyreden bir sendromdur (1,4,6,7).

DIYABETES MELLİTUSUN İNSİDANSI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Diabetes mellitusun tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır (8).

Diyabet sinsi seyirli bir hastalık olduğundan prevalansının saptanması da güçlük yaratmaktadır. Hemen hemen tüm toplumlarda görülmesine karşın diyabet prevalansı ırka bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Papua Yeni Ginedeki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çinde % 1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Naurulularda veya Arizonadaki Pima Kızılderililerinde %20-45 'e kadar çıkabilmektedir (9).

Bugün yeryüzünde diyabet prevalansı en yüksek topluluk pima yerlileridir. Aksine, Alaska yöresi Eskimolarda prevalans oldukça düşüktür. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyrettiğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin bilinmeyen diyabetlilere

oranı 2/1 dir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) nün yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın başlarında da 300 milyona ulaşması beklenmektedir (9,10).

Amerikada 20-74 yaş grubunda toplumda diyabet prevalansı %6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının oranının %50 civarında olduğubildirilmiştir (11). Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜRDEP) na göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur (12). Tip 2 Diabetes mellitus genel olarak orta yaş grubunun ve yaşlıların hastalığıdır. Ancak, son yıllarda genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır (13-14).

DIYABETES MELLİTUS SINIFLANDIRILMASI

Temmuz 1997’de Amerikan Diyabet Cemiyeti 1979’da basılan Ulusal Diyabet Veri Grubunun kriterinin yerini alacak tanı ve sınıflama kriterini yayınlamıştır. Bu kriterler hastalığı anlamamızdaki iyileşme ve bir önceki önerilerdeki genel yanlış anlaşılımların düzeltilmesi amacıyla 2007 yılında tekrar revize edilmiştir.

Diabetes Mellitusun sınıflaması beş klinik sınıfı içerir; Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri, gestasyonel diyabetes mellitus ve prediyabet. Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan hiperglisemi IFG (bozulmuş açlık glukozu) ve IGT (bozulmuş glukoz toleransı) ile karakterize iken şimdi pre-diyabet olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların bu düşük düzeyde karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlarla birlikteliği ve sıklıkla diyabete ilerlemesidir.

Diyabetin sınıflamasını iki gözlem problemlili hale getirmiştir. Birincisi erişkin yaşlarda gelişen diyabetli hastaların %10- 15’ini oluşturan yaşlıda latent otoimmün diyabet (LADA) saptanmasıdır. LADA kendini otoimmün zeminde beta hücre kaybı ile birlikte yavaş progressif hiperglisemi ile gösterir. LADA olan bireyler yıllarca insülinde bağımsız kalsalar da, otoimmün Tip 1 diyabeti olanlarla aynı patojenik özelliği taşırlar. İkincisi, çocuklarda ve gençlerde Tip 2 diyabetin epidemisi bu yaş grubundaki diyabetin dağılımını değiştirmiştir. Bu bireyler diyabetik ketoasidoz ile başvursalarda, aktif otoimmünite veya beta hücre yıkımına ait kanıt bulunmamaktadır. Bu bireylerin birçoğu insülin kullanımını sonlandırabilir ve hiperglisemilerini yaşam tarzı değişikliği ile birlikte oral antidiyabetik ajan kullanarak veya kullanmayarak kontrol ederler.

Eski sınıflama sisteminde çocukta, gençte ve erişkinde diyabeti olan ve otozomal dominant geçişin gösterildiği aileler vardı. Diyabetin bu türüne erişkin yaşta ortaya çıkan gençlerin diyabeti (maturity onset Diabetes of the young (MODY)) denilmekte ve Tip 2 diyabetin bir alt tipi olarak düşünölmekteydi. Yeni sınıflama sisteminde ise MODY ‘diğer spesifik diyabet tipleri’ arasında yer almaktadır, çünkü beta hücre fonksiyonunda bu hastalığın meydana gelmesini sağlayan belirli bir genetik defekt vardır. Fakat Tip 2 diyabetin en önemli noktalarından biri olan insölin etkisinde minimal veya hiç defekt yoktur (15). Yeni sınıflama aynı zamanda ‘malnütrisyon ilişkili diyabet’ tanımını sınıflandırmadan çıkarmıştır, çünkü protein eksikliğinin diyabete yol açtığı konusunda bir delil bulunamamıştır.

AMERİKAN DİYABET BİRLİĞİNİN DİYABET SINIFLANDIRILMASI

1-TİP 1 DM

- a) İmmunolojik tip
- b) İdiyopatik tip

2.TİP 2 DM

İnsölin direnci veya insölin salgı bozukluğu

3.Gestasyonel Diabetes mellitus (glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınması gebeliktedir.)

4.Pre-diyabet (açlık glukoz seviyesi veya glukoz toleransı test sonuçları normalin üzerinde, ancak diyabet için tanısal değil)

5.Diğer spesifik tipler

- a) Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
- b) İnsölin etkisinde genetik defekt
- c) Ekzokrin pankreas hastalıkları

Pankreotektomi

Pankreatit

Hemokromatozis

d) Endokrinopatiler

Akromegali

Cushing sendromu

Glukagonoma

Feokromasitoma

Hipertiroidi

Karsinoid sendrom
Primer hiperaldosteronizm
Hiperprolaktinemi
Otoimmün poliglandüler sendrom
POEMS sendromu (Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal gammapati, deri bulguları)
Büyüme hormonu eksikliği
Hiperparatiroidi
Somatostatinoma
Pankreatik kolera sendromu
Multipl Endokrin Neoplazi sendromları (MEN)
e) İlaç ya da kimyasallara bağlı
Diüretikler(tiyazid)
Antihipertansifler(beta blokerler)
Hormonlar(glukokortikoidler)
Psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar
Antineoplastik ajanlar
Antiprotozoal ajanlar
Kasyonlar
f) Enfeksiyonlar (Konjenital rubella, sitomegalovirus..)
g) İmmün diyabetin diğer şekilleri
h) Diğer genetik sendromlar
Tip A ve Tip B insülin direnci sendromları
Kistik fibrozis
Glikojen depo hastalıkları
Laurence –Moon –Biedl sendromları
Down, Klinefelter ve Turner sendromları
DIDMOAD (Wolfram)sendromu

DIYABETES MELLİTUSUN TANISI (ADA 2007)

1- Diyabet semptomları ve 200 mg/dl (11.1 mmol/l) üzerinde randomize plazma glukoz düzeyi günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değeri poliüri,polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı

2- Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) (En az 8 saat tam açlık sonrası)

3- Oral glukoz tolerans testi sırasında 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl(11.1 mmol/l) ve üzerinde olması(WHO nun tanımlamasına göre 75 gram oral glukoz ile uygulanmalı).

Amerikan Diyabet Birliğine (ADA) göre diyabetes mellitusun tanısı açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın randomize plazma glisemisinin 200mg/dl 'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi semptomların oluşu ile de tanı konulabilir (16).

Açlık plazma glukoz düzeyi 100 mg/dl altında olan ve diabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla OGTT yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır. Açlık kan şekeri tek başına tanı kriterlerini sağlıyorsa OGTT'ne gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif var ise ve glisemi tanılarını zorluyor ise OGTT gerekebilir. Ayrıca bozulmuş glukoz tolerans tanısı içinde OGTT'ne gerek vardır (17).

STANDART ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ(OGTT)

OGTT karbonhidratlara karşı tolerans durumunu belirlemek için kullanılan tanı ve tarama testidir.

OGTT ENDİKASYONLARI:(Aseptomatik Kişilerin Diyabet Açısından Taranma Kriterleri) ADA 2007 (16)

45 yaşın üstünde BMI >25 * kg/m² olan tüm olgulara uygulanmalı test normale . 3 yıl sonra tekrar edilmeli.

Test 45 yaşın altında (BMI ≥ 25 kg/m²*)olan ve aşağıdaki risk faktörlerinden . birine sahip olanlara :

- Fiziksel olarak inaktif olanlara
- Birinci derece akrabalarında Diyabetes Mellitus olanlar
- yüksek riskli etnik popülasyondan olanlara (örn: African American, Latin, vs.)
- Gestasyonel Diabetes Mellitus
- hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg)

- HDL kolesterol seviyesi <35 mg/dl (0.90 mmol/l) ve/veya trigliserid seviyesi >250 mg/dl (2.82 mmol/l)
- PCOS
- Önceki testelerde IGT veya IFG olması
- insülin resistansı ile ilgili hastalıklara sahip olanlar(örn: PCOS veya akantozis nigrikans)
- vasküler hastalığa sahip olanlar

PCOS: polikistik over sendromu

OGTT için hazırlık;

Hasta en az 3 gün öncesinden en az 200gr/gün karbonhidrat içeren yüksek kalorili diyet uygulamalıdır.

Hastanın infeksiyon, diğer ağır hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş inaktivitesi, aşırı fizik aktivitesi bulunmamalıdır.

Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenil hidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, beta blokerler, nikotinik asid gibi ajanlar testten en az 1 hafta önce kesilmelidir.

Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hipopotasemi durumunda, Adisson hastalığı, Cushing sendromu, hipertiroidi, akromegali ve feokromasitoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde test ertelenmelidir.

OGTT' nin yapılması;

-9-16 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00 'de teste başlanır.(açlık periyodunda sadece su içmesine izin verilir.)

-300 cc suda eritilmiş 75 gr glukoz 5 dakikada içirilmeli (çocuklara 1.75 gr/kg, en fazla 75 gr)

- 2 saat boyunca her 30 dakikada bir kan örneği alınmalı ve glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz metodu ile çalışılmalıdır.

-WHO 'nun 1985 yılı kriterlerine göre 0.dakika ve 2.saat sonunda kan glukoz düzeyini ölçmek yeterli görülmüşse de bunu yalnızca tarama testi olarak kullanmak ve testi 0, 30, 60, 90, 120. dakika olarak yapmak ve hastada reaktif hipoglisemi düşünülüyorsa test süresini gerektiğinde 5 saate kadar uzatmak gerekmektedir.

-Test sırasında hastanın fazla efor yapması, birşeyler yemesi ve su dışında birşeyler içmesi kesinlikle yasaklanmalıdır.

OGTT'nin yorumlanması: ADA 2007 (16)

- IFG = FPG 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ile 125 mg/dl (6.9 mmol/l)
 - IGT = 2-h plazma glukozu 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ile 199 mg/dl (11.0 mmol/l)
- IFG ve IGT prediabet olarak tanımlanırlar. IFG ve IGT diabet ve kardiovasküler hastalık açısından risk faktörleridir (16).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS ETYOPATOGENEZİ

Tip 2 diyabet patogeneğinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (8–9). Primer defekt olarak insülin direnci ve /veya insülin eksikliği ön plandadır (8, 18).

Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (19). Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu Tip 2 diyabetin patogeneğinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 diyabetin çoğu formları genetik yüklülük ile ilişkilidir.

Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glikoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tıpkı Tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (20). Açlık glikoz düzeyi 80 mg/dl dan 140 mg/dl.ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2-2,5 kat artar. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dl yi geçtiğinde ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz. Sonuçta açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glikoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur. 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (8).

Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler:

1. İnsülin Salgısında Kantitatif Bozukluklar

Preklinik dönemde varolan insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salgılanarak aşılımaya çalışılır; normal glikoz toleransı ancak bu şekilde sürdürülebilir (8).

2. İnsülin Salgısında Kalitatif Bozukluklar

a) Birinci Faz İnsülin Salgısında Bozulma

İntravenöz glikoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olur ve 2–4 dakika arasında bu artış pik yapar. 6. dakikadan itibaren hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glikoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir (8).

b) Pulsatil İnsülin Salgılanmasında Bozukluk

Normalde her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanan insülin hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down regülasyona yol açarak insülin direncine sebep olur. Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda bu defektler kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normalleşmez (8).

3. Proinsülin Salgılanmasında Anomaliler

Proinsülin insülinin ancak %5.i kadar biyolojik aktiviteye sahip olup insülin immünoreaktivitesinin normal bireylerde %2-4 ü, Tip 2 diyabette ise %8-10'unu oluşturur. Proinsülinin %70 'ini 32-33 split proinsülin oluşturur.

Proinsülin ve kırılmış proinsülinlerin klirensi yavaş olduğundan ve de ölçümde kullanılan RIA (RadioİmmunAssay) yöntemleri insülinin yanında proinsülini de (sağlam ve kırılmış) ölçtüğünden insülin düzeyleri olduğundan yüksek çıkar.İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi, beta hücrelerinin sürekli uyarılması ile proinsülin sentezini artırarak 32-33 kırılmış proinsülin/insülin oranının artmasına neden olur. Tip 2 Diabetes mellitusta açlık total immünoreaktif insülin artışı ortaya çıkar; bu da normal insülin düzeyleri üzerine eklenmiş olan artmış proinsülin düzeyi sonucu olarak hiperinsülinemi gösterir. Ancak bu hiperinsülinemi

gerçek olmayıp, artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında aslında insülojeni söz konusudur (8).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada açlık parçalanmamış proinsülin düzeyinin ilerlemiş beta hücre disfonksiyonunun ve insülin direncinin oldukça spesifik bir belirteci olduğu bildirilmiştir (21).

4. Düşük Doğum Ağırlığı (Thrifty-İdareli Fenotip Hipotezi)

Sadece beta hücre yetmezliği olan bireylerin Tip 2 diyabete yakalanacağını öne süren bir hipotez olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan bozulmuş glikoz toleransı ve Tip 2 diyabet arasında da böyle bir bağlantının olabileceğini göstermektedir. İn utero malnütrisyon sonucunda nütrisyonu idareli kullanmak için karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların daha az beslenmesine yol açar (8).

5. Glikoz Toksisitesi

Hipergliseminin beta hücreleri üzerine olan olumsuz etkisine glikoz toksisitesi adı verilmektedir. Hiperglisemi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır. Ayrıca yüksek glikoza sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu; bunun da insülin sentezini ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (8).

6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid, IAPP)

Beta hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde insülin ile birlikte üretilip beraberce salgılanan bir hormondur. Normalde akut hiperglisemi sırasında veya diğer uyaranlara karşı insülin ile birlikte salgılanır. Kanda insülinin çok düşük seviyede bulunmaktadır (insülinin 1:10-50 oranında). Obez, glikoz intoleransı olan bireylerde, Tip 2 diyabetli bireylerin glikoz intoleransı bulunan birinci derece yakınlarında yüksek bulunmuştur. Amilinin hücre dışında beta hücresine bitişik olarak birikmeye başlayarak nütriyentlerin plazmadan beta hücresine girişini engellediği ve sonuçta beta hücresinin ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir (8).

7. Kalsitonin geni ile ilişkili Peptid (CGRP)

Amilin ile moleküler olarak %46 oranında benzerdir. Ancak hayvan deneylerinde intravenöz olarak verildiğinde insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (8).

8. İnkretinler (GLP-1, GIP, Galanin)

Oral glikoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlerdir. Glukagon like peptide 1(GLP-1) ince barsakta sentezlenen potent insülin salgılatıcısıdır. Besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerinde spesifik reseptörüne bağlanor ve insülin salgılanmasına yol açar. Tip 2 Diabetes mellitusda GLP-1'e karşı beta hücre rezistansı bulunmuştur. Güçlü bir insülin salgılatıcısı olan gastrik inhibitör polipeptid (GIP) farmakolojik dozda verildiğinde post prandiyal insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Nöral uyarılara bağlı olarak pankreastaki sempatik sinir uçlarından salgılanan galaninin; yapılan hayvan deneylerinde bazal ve öğün sonrası insülin salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan galanininin ise insülin salgısı üzerine bir etkisi gözlenmemiştir (8).

9. Lipotoksisite

Bozulmuş glikoz toleransından Tip 2 diyabete geçişte beta hücre fonksiyonlarında azalmayı açıklamak için glikotoksisite gibi lipotoksisite kavramı üzerinde de durulmaktadır. Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücresinde trigliserid birikerek apopitozise yol açmaktadır. Yağ asitleri aynı zamanda proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel işlemini de azaltmaktadır (8).

10. İnsülin Salgılanması Bozukluğunda Genetik Nedenler

Glikozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülin sentezi ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Glikokinaz geninde çeşitli defektlerin görüldüğü MODY tipi diyabete olduğu gibi. Bu mutasyonlar oldukça nadir olup Tip 2 diyabetlilerin %1-2 sini oluşturmaktadır (8).

Hepatik Glikoz Üretiminde Artış

Diabetes mellitus patogeneğinde üçüncü ana metabolik bozukluktur. Karaciğerde glikoz yapımö glikojenoliz veya glikoneogenez yoluyladır. Hepatik glikoneogenezdeki artışön nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Sonuçta açlık hiperglisemisine neden olur. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glikoneogenez artışının diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glikoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (8).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve Tip 2 diyabet patogenezindeki rolü ayrı bir başlık altında ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

İnsülin ve Etkisi

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Birbirine iki disülfür köprüsü ile bağlı 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Beta hücreleri pankreas kütlesinin yaklaşık %1'ini oluşturur (22).

İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir. Glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini uyardıkları gibi birçok membran enzimini aktive ve inaktive edebilir, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler(22).

İnsülinin sentezi şu şekilde gerçekleşir:

- 1) Nükleusta insülini kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu gerçekleşir.
- 2) Oluşan mRNA sitoplâzmaya gelerek kaba endoplazmik retikulumda translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzayarak sonuçta preproinsülini oluşturur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
- 6) Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınarak orada proteazlar ön etkisiyle c-peptid segmentini kaybeder ve insüline dönüşür. Dönüşüm golgi cisimciğinden oluşan depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptid de salgılanır (22). Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin

benzeri immün reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülininkinin %10'u kadardır (22).

C-peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir ve insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (33). İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glikoz, aminoasitler özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glikokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen hormon, cinsiyet hormonları ve parasempatomimetik ajanlardır. Hipertroidi, β hücrelerinin glikoza duyarlılığını artırır. PTH düşük dozlarda beta hücresini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler. İnsülinin glikoz metabolizması üzerine etkileri özellikle üç dokuda belirginleşir: karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glikoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glikoz alıcılarını artırarak glikoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin, dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (22).

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre zarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa-beta subünitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta subunitinin hidrofobik bölümü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa subunitini insülin bağlanma bölgesi içerir. Beta subunitinin sitozolik bölümü, bir tirozin kinazdır ve insülin ile aktive olur. İnsülinin kendi reseptörünün alfa subünitlerine bağlanması, konumsal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beta subunitlerine iletilir ve beta subunitindeki özgün bir tirozin biriminin hızlı otofosforilasyonuna neden olur. Ancak, reseptör tirozin kinazın, insülinin hücre içi etkileriyle bağlantısını sağlayan birçok aracı molekül vardır (22).

İnsülin aktivitesinin bir kısmının, hedef proteinlerin serin veya treonin birimlerinin fosforilasyonu veya defosforilasyonu ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı (IRS-1, IRS-2) adı verilen bir peptidin tirozinlerinin fosforile edildiği düşünülmektedir. IRS-1 geni silinmiş farelerde glikoz homeostazının bozulduğu, glikoza intoleransının geliştiği bulunmuştur. Belirgin diyabet

oluşmaması, kaybolan IRS-1 yerine, kısmen IRS-2 tarafından tutulmasıyla açıklanmıştır. Birçok dokuda insülin varlığında glikoz taşınımı artmaktadır. İnsülin glikoz taşıyıcılarının (glikoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde, insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörler de yıkılabilir, fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner. Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını artırır, böylece yüzey reseptörlerinin sayısal olarak azaltılır (down regülasyon) (22). İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glikozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu fosforilasyonla ilişkili enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir.

İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da artırır. Bunun için ise saatler veya günler gereklidir. İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi glutation insülin transhidrojenaz'dır (22).

İnsülin Direnci

Tanım

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (24). İn vivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir (25,26). Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (27).

Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak

burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşın direnç oluşarak hepatik glikoz supresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glikoz kullanımı azalır.

İnsidans

İnsülin direnci normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (24). Tip 2 Diabetes mellitus ve obezite de sık görülmekle birlikte nonobez ve normal glikoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir (28). İnsüline karşı duyarlılık normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (24).

Diabetes mellitus'ta modern tanı yöntemleri:

Günümüzde diabetes mellitusun erken tanısı, önlenmesi ve takibi için geliştirilen testler başlıca 4 grupta toplanır . Bunlar :

- 1-İmmünolojik testler
- 2-Periferik insülin rezistansını belirleyen testler
- 3-Beta hücre stimülasyon testleri
- 4-Diğer testler

1- İmmünolojik testler : Bu testler özellikle Tip 1 diyabetin preklinik bir dönemde belirlenmesi , Tip ve Tip 2 diyabetin ayırıcı tanısında kullanılan testler olup, adacık hücrelerine karşı ve insüline karşı gelişmiş antikorların tespitiyle yapılır. Başlıcaları şunlardır: 35.36

- Adacık antikoru (Islet cell antibodies ,ICA) : Pankreasta Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerine karşı gelişmiş IgG yapısındaki antikorlardır. Yeni tanı konmuş Tip 1 diyabetlilerin %80 'inde, normal popülasyonun %0.8-4 'ünde pozitiflik gösterir. Tip 1 diyabet için tarama testi olarak kullanılmaktadır.

- İnsülin otoantikoru (Insulin antibodies ,IAA): RIA ve ELISA yöntemiyle tespit edilir. Tip 1 diyabette ICA ile birlikte gösterilmesi güçlü bir tanı aracıdır. Tarama testi olarak kullanılabilir.

- Glutamik asit dekarboksilaz antikorları (Anti GAD): İnhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirik asit 'in biyosentezinde rol alan glutamik dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar olup, Tip 1 diyabetlilerin ailelerindeki tip 1 diyabetlilerin preklinik evrede tespitinde önemlidir.

2- Periferik insülin rezistansını belirleyen testler: Bu grupta yapılabilecek en basit testler plazma insülin, glukoz ve C peptit oranlarına bakmaktır. Bu 3 veri birbirine oranlanarak periferik insülin direnci hakkında bilgi edinilebilir. İnsülin(pm)/glisemi oranı >22 Glisemi(%mg) /insülin oranı (Mu/ml) <6 İnsülin (pm)/C peptit oranı (pm) >0.1 bulunması hastada periferik insülin direncini gösterir.

3- Beta hücresi stimülasyon testleri: Beta hücrelerinin kan glukoz düzeyine yanıtını ve insülin rezervini gösteren testlerdir.

INTRAVENÖZ GLUKOZ TOLERANS TESTİ (IVGTT): Özellikle prelinik dönemdeki Tip 2 diyabetli hastalarda erken faz insülin salınım defektinin gösterilmesinde kullanılır.

GLUKAGON TESTİ: Ekzojen insülin alınımları olan bu yüzden endojen insülini tayini yapılamayan hastalarda en sık kullanılan glukoz dışı beta hücresi stimülasyon testidir. Ölçülen C peptit düzeylerine göre beta hücresi yedeği değerlendirilir.

STANDART MIX MEAL (karışık yemek) ile C PEPTİT UYARI TESTİ: Yapılım tekniği glukagon testine benzer ancak diğer gastrointestinal peptitleri de uyardığından daha fizyolojiktir. Testin yorumlanması glukagon testiyle aynıdır.

HİPERGLİSEMİK KLEMP TESTİ: Daha az sıklıkla kullanılan yapım tekniği zor bir testtir.

4- Diğer testler: Daha az sıklıkla kullanılan ve diyabetin seyri ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir.

KAPİLLER BAZAL MEMBRAN KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ: Diyabetin spesifik komplikasyonu olan kapiller bazal membran kalınlaşmasının gösterilmesidir. Kuadriseps kasından alınan parçaların değerlendirilmesi ile yapılır. Diyabete bağlı vasküler rahatsızlığın gösterilmesinde kullanılır.

GLUT (GLUKOZ TRANSPORTERLERİ) ÖLÇÜMÜ: Organizmadaki 5 ayrı çeşit GLUT'un düzeyinin tayini ile yapılır.

AMYLIN (ISLET AMYLOID POLİPEPTİD -IAPP) ÖLÇÜMÜ: Beta hücresinden insülinle birlikte salınım esasına dayanarak yapılan kantitatif ölçümlerdir.

2 - DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI

Diyabetes mellitusun komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere sınıflandırılır.

- Akut metabolik komplikasyonlar:

- A- Ketoasidoz koması
- B- Nonketotik hiperosmolar koma
- C- Laktik asidoz koması
- D- Hipoglisemi koması
- E- Öglisemik hiperosmolar ketotik koma

- Kronik komplikasyonlar

A- Makrovasküler komplikasyonlar:

- Serebrovasküler hastalıklar
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalıkları
- Diyabetik ayak

B- Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar daha erken, daha yaygın gelişir ve hızlı bir ilerleme gösterir (4).

Makrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayan bir takım faktörler vardır. (9,30,31)

Bunlar; 1-Diyabete özgü nedenler:

- Metabolik kontrol
- Hiperinsülinemi
- Cinsiyet farkının kalkması
- Diyabetik nefropati ve hipertansiyonun etkileri

2- Yaşam tarzı ile ilgili nedenler:

- Obesite, aşırı yağlı beslenme, diyetteki doymuş yağ oranının yüksek olması, tuz tüketiminin yüksek olması, sigara ve alkol tüketimi, sedanter yaşam

3- Genetik nedenler:

- Kalıtsal diğer bir metabolik hastalığın eşlik etmesi (Hipertansiyon, hiperürisemi, hiperlipidemi, hipotiroidi v.b)

Serebrovasküler hastalıklar

Normal popülasyona göre serebrovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda daha sık, daha yaygın ve daha ağır gelişir. Korunmada iyi metabolik kontrol, eşlik eden risk aktörlerinin ortadan kaldırılması önemlidir (8,32).

Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabet kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olup Tip 2 diyabette koroner kalp hastalıkları en önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Koroner kalp hastalığı diyabetli kişilerde erken, hızlı ve yaygın olarak gelişir. Diyabetik hastada koroner kalp hastalığı tanısı koymak özellikle diyabet süresi uzamış, otonom nöropatisi gelişmiş hastalarda belirgin EKG bulgusu yok ise zorluk göstermektedir. Sessiz miyokard iskemisi diyabetik hastalarda sanılandan daha sık olup bu yüzden diyabetik hastalarda koroner arter hastalıkları daha sıkı bir şekilde taranmalıdır (8,33,34).

Diyabetik ayak

Diyabet süresi uzamış hastalarda karşılaşılan önemli sorunlardan biridir. Hospitalizasyonun önemli nedenlerinden biri olup nontravmatik alt ekstremité amputasyonlarının %50 nedenidir. Diyabetli hastalarda normal popülasyona göre amputasyon riski 15-40 kat artmıştır. Diyabetik ayak gelişiminde nörolojik faktörler, vasküler faktörler ve infeksiyon rol oynar. %75'inden fazla ağrı duyusu kaybı, derin duyu kaybı ve ayağın intrinsek kaslarını tutan motor bozukluk sorumludur. Ayrıca hem makroanjyopati hem de mikroanjyopati ayakta uç kısımlarında beslenmeyi bozar. Buna nöropatik olaylar da eklenince kolaylıkla yara açılır ve kanlanma bozuk olduğu için yara iyileşmesi de geç ve zor olur. Diyabetik hastada infeksiyona karşı azalmış direnç diyabetik ayak infeksiyonlarını kolaylaştırır (8,35).

MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

1. Diyabetik nefropati

İlk defa 1936 yılında Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati diyabetin en ciddi komplikasyonlarından birisidir. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastaların önemli bir bölümünde etyoloji diyabetir (36).

Diyabetik bir hastada üç ile altı ay arasında en az iki kez idrar tahlilinde günlük 300 mg ve üzerinde albüminüri veya günlük 500 mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile diyabetik nefropati tanısı konulur. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilmez ve izlenmezlerse proteinüri

sıklıkla nefrotik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları zamanla bozulur. Hipertansiyon sıklıkla bu sendroma eşlik eder. Mikroalbuminüri artmış CVD açısından belirleyici bir faktördür (37-38) .

Albumin ekskresyonunda anomaliler

Kategori	Spot İdrar (µg/mg albumin / kreatinin)
Normal	<30
Mikroalbuminüri	30–299
Makro albuminüri	≥300

İdrar albumin ekskresyonundaki değişiklikleri engellemek için 3-6 ay ara ile iki yada üç kez idrar toplamak gereklidir. Egzersiz, enfeksiyon, ateş, hiperglisemi, hipertansiyon üriner albumin ekskresyonun artırır. Bir çok Otör spot idrar albumin /kreatinin analizini 24 saatlik idrar tetkikine üstün tutarlar (39-40).

Tip 1 DM ‘da diyabet yaşına bağlı olarak %30-40 oranında diyabetik nefropatiye rastlanır. Tip 2 DM’da diyabetik nefropati prevalansının %5-10 arasında olduğu bildirilmiştir. Ancak Tip 2 DM’un sıklığı gelişmiş ülkelerde Tip 1 DM ‘a göre 10-15 kat fazla olduğundan diyabetik nefropatili hastaların önemli bir bölümünü Tip 2 DM ‘lu hastalar oluşturmaktadır. Mogensen ve Christensen tarafından Tip 1 DM’lu hastalarda böbrek hastalığının ortaya çıkış ve ilerlemesi 5 evrede tanımlanmıştır.

EVRE 1 (Hiperfiltrasyon dönemi):

Tip 1 DM’lu hastalarda diyabet tanısı konulduğunda glomerül filtrasyon değeri (GFR) %20- 40 ve böbrek plazma akımı (BPA) ise %9-14 oranında artmış olarak bulunur. İdrar protein atılımı GFR’ye paralel olarak artmıştır. Ancak mikroalbuminüri düzeyinde değildir. (4,8,41)

EVRE 2 (Sessiz dönem):

GFR değerlerinde artış devam etmekte, idrarda albüminüri çoğu kez normal sınırlarda bulunmaktadır. Kan basıncı ise çoğu kez normaldir. Konvansiyonel insülin tedavisi ile bu

dönem 5-15 yıl sürer. Glomerul bazal membranında kalınlaşma, mezengium hacminde artma izlenir(46).

EVRE 3 (Mikroalbuminüri dönemi):

Bu dönem diyabetin başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar. Bu dönemde GFR yüksek veya normal sınırlara inmiştir. İdrarda albümin miktarı 20-200 mgr/dk (30-300mg/saat) arasındadır. Kan basıncı normal veya artmış saptanabilir (41,42).

EVRE 4 (Aşık nefropati dönemi)

Bu dönemde 500mg/gün (>300 mg/gün albuminüri) ve daha fazla proteinüri saptanır. Proteinüri miktarında artma, GFR 'de geriye dönüşümsüz azalma ortaya çıkar. Çoğu hastada, hipertansiyon saptanır (43).

EVRE 5 (Son dönem böbrek yetmezliği):

Aşık proteinüri geliştikten ortalama 7 yıl sonra hastalarda renal replasman tedavisi gerekli hale gelmektedir.

Diyabetik retinopati

Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası çalışan yaş grubunda en önemli körlük nedeni diyabetik retinopatidir. Diyabetik retinopatiye bağlı körlük genellikle; rezorbe olmayan vitreus hemorajisi, fraksiyonel retina dekolmanı veya diyabetik maküler ödem nedeniyle gelişir. Diyabetik retinopati prevalansı diyabetin süresi ile doğru orantılı olarak artar. Diyabet süresi 10 yıldan az olanlarda %7, 15 yıldan fazla olanlarda %63 oranında diyabetik retinopati görülmektedir(44). Diyabetik retinopati; retinanın prekapiller arteriyol, kapiller ve venüllerini mikrovasküler tıkanma ve mikrovasküler sızıntı yoluyla etkilemektedir. Diyabetik retinopati, nonproliferatif ve proliferatif olarak sınıflandırılır. Nonproliferatif diyabetik retinopati; hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. Hafif dereceli NDPR'de en az bir adet retinal mikroanevrizma bulunur. Orta dereceli NDPR'de mikroanevrizma ve kanama sayısında artış görülür. Yumuşak eksüda, venöz değişiklikler ve intraretinal mikrovasküler anormallikler saptanabilir. Şiddetli derecedeki NDPR'de yaygın arteriolar tıkanma, yumuşak eksüda kanama ve venöz değişiklik bulunur (8,45).

Proliferatif retinopatide; papilla ve retinada yeni damar oluşumu, vitreus içi kanamalar, fibrovasküler proliferasyon, retina dekolmanı, irisde yeni damar oluşumu saptanabilir.

Diyabetik retinopatinin prognoz yönünden en önemli lezyonu makülopatidir. Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde gelişebilir. Tip 1 DM 'lu hastalarda %20, insülin kullanan Tip 2 DM 'lu hastalarda %25, insülin kullanmayan hastalarda %14 oranında gözlenmektedir (46,47,48).

Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati diyabetin süresi ile ilişkili, hem periferik hem de otonom sinir sistemini tutan mikroanjyopatik bir komplikasyondur. Önemli bir morbidite nedenidir.

Diyabetik nöropati şu şekilde sınıflandırılır (49).

KLİNİK SINIFLAMA

1- Somatik nöropati

- Radikülopati
- Periferik polinöropati
- Mononöropati multipleks
- Proksimal nöropati

2- Otonom nöropati

- Gastrointestinal nöropati: gastroparezi, noktürnal diyare, konstipasyon, disfaji, reflü, safra kesesi atonisi
- Kardiyovasküler nöropati: ortostatik hipotansiyon ve senkop, vagal tonus bozukluğuna bağlı ritm sorunları, istirahat taşikardileri, kardiyak yetersizlikte taşikardik yanıt oluşmaması, sessiz iskemi, ani ölüm
- Genitoüriner nöropati: nörojenik mesane, inkontinans,
- Somatomotor bozukluk: anhidrozis, poikilotermi, sıcak intoleransı, terleme kusurları, postprandial hiperhidrozis

- Pupilla kuruluğu: lakrimal salgı kusuru
- Termoregülatuvar sistem nöropatisi
- Hipoglisemiye fark edememe
- Respiratuvar sistem nöropatileri (50,51)

ANATOMİK SINIFLAMA

1- Bilateral simetrik periferik polinöropati

- Sensoriyal polinöropati
- Mikst sensoriyo-motor nöropati
- Motor polinöropati

2- Simetrik ya da asimetrik proksimal motor nöropati (amiyotrofi)

3- Mononöropati

- Kraniyal

- Periferik

DIYABETES MELLİTUSUN DİĞER KOMPLİKASYONLARINDAN KEMİK VE EKLEM BOZUKLUKLARI

Diyabetes mellitusun hemen bütün sistemlerde az veya çok komplikasyonlara neden olduğunu ve bunların çok iyi tanımlandığını biliyoruz. Diyabetes mellitus kas ve iskelet sisteminde de direkt veya indirekt bazı komplikasyonlara sebep olmaktadır. Ayrıca bazı kas ve iskelet sistemi hastalıkları, diyabet ile sıkça bir arada bulunmaktadır.

Tip 1 diyabetes mellitusta, insülin eksikliğine bağlı kemik mineral eksikliği aşıkardır. Bu kemik protein matriksinin hasarına ve kemik mineral metabolizma eksikliğine bağlıdır. Tip 2 DM ‘da tam tersidir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak kemik mineral içeriği normal veya artmıştır. Hiperostetik kemik değişiklikleri Tip 2 DM ‘da daha erken yaşlarda gelişir ve nondiyabetiklerden daha sık meydana gelir.

İyi kontrol edilmemiş TİP 1 DM ve Tip 2 DM ‘larda konnektif dokuda da değişiklikler oluşmaktadır. Bunun patogenezi tam olarak belirlenmese de kollajen dokuda kollajenöze rezistansı arttıran ve turnoveri düşüren bir çapraz bağlanma artışından bahsedilir (52,53).

Ayrıca kollajenin nonenzimatik glukolizasyonu artmıştır. Bunun da çapraz bağlanmayı arttırdığı gösterilmiştir (54,55). Diğer etkileyen faktörler ise kollajen hidrasyonunda artma, aldoz redüktaz pathway ile konnektif dokuda şişme ve artmış kollajen sentezine yol açan mikroanjiyopatidir. Diyabetik artropatinin patogenezinde ise diyabetik periferik nöropati en önemli rolü oynar. Minör travmalar, vasküler faktörler ve infeksiyonlar etkileyen diğer faktörlerdir.

Diyabetin yapmış olduğu kompleks metabolik bozukluklar, komplikasyonlar ile birlikte kas ve iskelet sisteminde birçok değişikliklere neden olabilir Bütün sistemi etkileyeceği gibi lokal lezyonlar da sebep olabilirler.

Diyabetle ilgili kas ve iskelet sistemi sendromları şu şekilde sınıflandırılabilir (56).

Diyabetle ilgili lokomotor sendromlar

Diyabetin direkt komplikasyonları

- Diyabetik osteoartropati
- Charcot artropatisi
- Diyabetik osteolizis
- Diyabetik el sendromu

Diyabetin indirekt komplikasyonları

- Dupuytren kontraktürü
- Omuzun adheziv kapsüliti
- Omuz el sendromu
- Hiperostoz

Diyabetle ilgili genel hastalıklar

- Osteoporoz
- Osteoartroz
- Gut
- Psödogut
- Romatoid artrit

OSTEOPOROZ

Osteoporoz, düşük kemik kitlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik ve sık görülen bir iskelet hastalığıdır (57). Yaşam süresinin uzaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir(58-60).

Fizyoloji

Herhangi bir kemiğin kırılma olasılığı kemiğin maruz kaldığı mekanik stres ile kemiğin kuvvetine bağlıdır. Kemik dayanma kuvvetinin %75-90'ından kemik mineral yoğunluğu (KMY), kalan %10-25'inden ise kemik kalitesi sorumludur . Bugün için kullanılan yöntemlerle kemik kalitesi ölçülememektedir (62).

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör dikkate alınmalıdır (61)

1. Doruk kemik kütlesi (DKK)
2. Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı
3. Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler.

DKK erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. DKK'ine erişme yaşı en geç 35 olarak belirlenmiştir. Daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmede önemlidir. Esas genetik olarak belirlenmiştir ancak uygun kalsiyum alımı ile birlikte dengeli beslenme, egzersiz, normal pubertal gelişim, genel iyi bir sağlık durumu da DKK belirleyicilerindendir (61).

Büyüme sırasında yeterli kalsiyum alınmazsa genler tarafından programlanan iskelet yapımının, doruk noktasına ulaşamadığı savunulmaktadır. Çocuklara ilave kalsiyum verilmesi ile kemik kütlesi arttırılabilir.

Kemik kalitesini etkileyen faktörler

- Kemik geometrisi
- Kemik dokunun mimarisi (trabeküler oryantasyon, kollagen fibrillerin oryantasyonu, kemik mineralin kristal yapısı)
- Trabeküler devamlılık
- Mikrohasarlar
- Mineralizasyon kusurları
- Kemik döngüsünün hızı
- Kemik boyutları

FİZYOPATOLOJİ

Osteoporoz, yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorbsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar (61). Yaş, cinsiyet ve ırk, kemik kütlesi ve kırık riski için en güçlü belirleyicilerdir. İkincil nedenler olmaksızın erkeklerde ve menopozdan önce kadınlarda yaklaşık olarak yılda %0.25-1 kemik kaybı olmaktadır. Perimenopozal ve postmenopozal dönemde, kadınlarda bu kayıp %2-5 kadar hızlanmaktadır. Menopoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur.

Kemik döngüsü sistemik hormonlarla, osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarını etkileyen lokal faktörlerle kontrol edilmektedir (63).

Kemik Döngüsünde Etkili Lokal ve Sistemik Faktörler

Hormonlar

Aktif D vitamini metaboliti(1,25(OH)2D3)

Glukagon

Parathormon

Tiroid Hormonları

Kalsitonin

Büyüme Hormonu

Kortikosteroidler

Gastrin,

Sekretin

Östrojen

Androjen

İnsülin

Prostaglandinler (PGE2)

Biyolojik Ajanlar İyonlar

Albumin

Kalsiyum

Tranforming Büyüme Faktörü

Magnezyum

Bakteri endotoksinleri

Fosfat, Pirofosfat

Aktive olmuş komplemanlar

Potasyum

İmmun Sitokinler (IL-1, IL-6, TNF, IFN)

Fluorid

Antikorlar

İlaçlar

Lokal büyüme faktörleri

Tetrasiklinler

Trombosit kökenli büyüme faktörleri

Tiazidler

Tranforming Büyüme Faktörü

Antikonvülzanlar

İmidazol

Osteoporoza bağlı kırıklarda risk faktörleri

Osteoporoz özellikle klinik öncesi dönemde (osteopeni dönemi) genellikle asemptomatik ve sessiz seyredebilen bir hastalıktır. Ancak patolojik süreç ilerledikçe (osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz dönemi) çeşitli klinik manifestasyonlarla karşımıza çıkabilir. Asemptomatik dönemde hastanın risk faktörleri yönünden mutlaka değerlendirilmesi yapılmalıdır. Osteoporozda çok çeşitli risk faktörleri vardır. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve böylece değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önlenir.

Risk faktörlerini 4 grupta incelemek mümkündür:

1- Yapısal ve genetik faktörler

- Yaşlanma
- Düşük kemik kütlesi
- Dişi olma
- Beyaz ırk
- Maternel geçmiş

Erken menopoz

- Narin yapı
- Öyküde kırık varlığı
- Genetik faktörler (ailede OP varlığı)

2- Yaşam biçimi ve/veya beslenme

- İnaktif ve sedanter yaşam
- Kalsiyum ve D vitamininin'den fakir diyet
- Alkol kullanımı
- Sigara

3- Tıbbi koşullar

- Kullanılan ilaçlar (kortizon, heparin)
- İmmobilizasyon
- Amenore
- Düşme için risk faktörleri (Kişiye özel ve çevresel)
- Denge ve normal yürümenin bozulması

- Sedatif kullanımı
- Kas zayıflığı
- 4- Kognitif bozukluklar

Bu risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak da incelenebilmektedir. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş, genetik faktörler, vücut şekli, ırk, erişkin dönemde kırık hikâyesi ve genel sağlık durumunun bozukluğu sayılabilir. Değiştirilebilen risk faktörleri ise beslenme, yaşam tarzı, egzersiz ve hormon düzeyleridir. Bireyin kırık riski bütün bu faktörlerin net sonucudur. Bu faktörlerin önemi iskeletteki bölgeye, bireyin içinde bulunduğu yaşamsal dönemlere ve bireyden bireye değişkenlik gösterir.

Osteoporoz için belirlenmiş risk faktörleri kemik kütleindeki değişikliğin %20-40'ını yansıtır. Bu durum risk faktörlerinin belirlenmesinin risk altındaki bireyleri belirlemede kemik kütlesi ölçülmesi yerine geçmeyeceğinin düşünülmesine yol açmıştır (64).

Başlangıçta osteoporoz genellikle asemptomatik olmasına rağmen bu hastalarda bazen ağrı görülebilir. Hastalar çoğu olguda kemiğin trabeküler yapısını zayıflatan küçük kırıklar nedeni ile ortaya çıkan kemik ağrısından yakınabilirler. Sıklıkla sırt ağrısı yakınması ön plandadır. Tam olarak açıklığa kavuşmayan ağrı mekanizması hakkında bazı görüşler vardır.

1.Mekanik stimülasyon: Direk ve indirekt yapısal hasar sonucu kemik veya eklem distorsiyonu, sinir ve yumuşak doku kompresyonu, zayıflamış kemik üzerine gelen mekanik stresler ağrıya neden olmaktadır.

2.Kimyasal stimülasyon: Primer veya sekonder neoplazma, lokal infeksiyon veya inflamasyon ile aktive edilen veya dolanan kimyasal mediyatörler ağrıya neden olmaktadır.

Osteoporoz kliniğinde 3 farklı ağrıdan söz edilebilir:

a. Akut ağrı: Oluşum nedeni vertebra corpusunda, femur başı, pelviste veya ön kolda oluşan kırıklardır. Vertebra kırıklarında ağrı kompresyon kırığının meydana geldiği seviyede lokalizedir, şiddetli olabilir veya hareketle artma eğilimindedir. Çok kere tedaviye bakmaksızın 3-4 haftada kendiliğinden azalır.

b. Kronik ağrı: Vertebral kolonun bozulmuş statığı nedeni ile oluşan, derinden gelen ,sızlayıcı karakterde, genelde paraspinal bölgede lokalize olan ağrılardır. Uzun süre ayakta

kalma veya oturma sonrası şiddetlenir, istirahatle azalır. Paravertebral kaslarda hassasiyet ve spazm eşlik edebilir.

c. Radiküler ağrı: Vertebralarda meydana gelen yapısal bozukluklar spinal kanalda veya nöral foramenlerde darlığa dolayısı ile radiküler ağrıya neden olabilir. Osteoporozda daha nadir görülen ağrı tipidir.

Osteoporozda en önemli klinik bulgu kırıklardır. Osteoporozda gelişen kırıklar sıklıkla travmatik, düşük enerjili veya fragilite kırıklarıdır. Baş kemikleri dışında vücudun her bölgesinde olabilir. Genelde hastanın ayakta dururken kendi boyunu aşmayan yükseklikten düşmesi sonucu oluşur. Vertebral kırıklar ve vertebra dışı kırıklar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Vertebral kırıklar genellikle kompresyon kırıklardır ve ağırlık taşıyan alt dorsal ve üstdorsal vertebralarda daha sık görülür. En sık T 11 ,T12, L1 ve L2 vertebralarda oluşur. Nonvertebral kırıklardan en çok araştırılan kalça ve ön kol kırıkları dışında son yıllarda distal femur, patella ve proksimal tibia kırıklarını kapsayan osteoporotik diz kırıklarında bir artış gözlenmektedir . Ayrıca proksimal humerus, kaburgalar, pelvis ve ayak diğer kırık bölgeleri olarak sayılabilir (65). Daha ileriki dönemlerde özellikle vertebralarda oluşan kırıklar nedeni ile bu hastalarda deformiteler görülmektedir. Vertebralarda kompresyon kırıklarının oluşması ile vücut postürü bozulur. Dorsal kifoz ve servikal lordozun artışı en tipik görünümüdür. Omuzlar öne doğru çıkar, başın ağırlık çizgisi öne doğru devrilebilir. Göğüs kafesi aşağı doğru yer değiştirirken karın boşluğunu daraltır. Bu süreç altkurgu krista iliaceanın üzerine oturana kadar devam edebilir. Karında bombeleşme ve boy kısalığı klinik tablonun ilerlemesi ile kendini belli eder ve yüksekliğini kaybeden vertebra sayısı artış gösterir.

Osteoporozla ilgili olarak gelişen kırıkların ve deformitelerin bir sonucu olarak çeşitli eklemlerde (tüm vertebral kolon, kalça, omuz gibi) eklem hareket açıklığı azalması, daralan göğüs kafesi ve deforme olan abdomen ile kardiyovasküler performansta düşüş ve gastrointestinal yakınmalar beklenen diğer şikayetler ve bulgular olabilir. Bunların yanında düşme korkusu, vücut imajında bozulma , emosyonel bozukluklar gibi psikolojik yakınmalar klinik diğer tabloları oluşturabilir. Osteoporoz veya diğer altta yatan hastalıkları ayırt etmek için bu tetkikler yapılmalıdır. Rutin olarak serum total ve iyonize kalsiyum, fosfat, idrar kalsiyum ve serum PTH ile vitamin D, tiroid fonksiyon testleri kullanılmaktadır. Genel sağlık durumunu belirlemek için de kan sayımı, sedimentasyon, açlık kan şekeri, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tahlili yapılmalıdır. Bazı kemik metabolizması ile ilgili hastalıklarda bu laboratuvar incelemelerinde değişiklik saptanabilir.

Osteoporozda kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri

Kemik, kemik döngüsü olarak isimlendirilen bir süreçle sürekli olarak yeniden şekillenmektedir (remodeling). Remodelingte işlev gören osteoklastlar ve osteoblastların aracılığı ile kemik döngüsünü ölçmek için klinik olarak bir çok belirteç kullanılmaktadır. İşte bu döngüde yer alan kemik kökenli moleküllerin serumda ve idrardaki miktarlarının saptanması döngü hakkında klinisyene bilgi verir. Sağlıklı bir değerlendirme için en az bir formasyon ve bir rezorbsiyon belirteci seçilmelidir (66). Terapatik yanıtın takibi, terapatik ajanın seçilmesi, kemik kaybının ve kırık riskinin öngörülmesi, diğer metabolik hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılan bu belirteçleri fonksiyonlarına göre yapım (formasyon) ve yıkım (rezorbsiyon) belirteçleri şeklinde iki ayrı grupta incelemek konunun anlaşılması açısından daha doğru olur.

Kanda yapım belirteçleri : total ve kemiğe özgü alkalen fosfataz, osteokalsin, karboksi terminal propeptit Tip 1 (prokollajen), aminoterminal propeptit Tip 1(prokollajen)

Yıkım belirteçleri; Tartrat resistan asit fosfataz, karboksiterminal çapraz telopeptit Tip 1 kollajen , aminoterminal çapraz bağlı telopeptit Tip 1 kollajen , kemik siyaloproteindir.

İdrarda yıkım belirteçleri; piridinolin, deoksipiridinolin, hidroksiprolin, hidroksilizin glikozitleridir (67). Kollajen kemikteki baskın proteindir. Kollajen molekülleri birbirlerine piridinolin çapraz bağları ile bağlıdır. Bu bağlar, kollajen osteoklast tarafından yıkıldığında ortaya çıkar ve metabolize olmadan dolaşıma salınıp idrarla atılırlar. Ayrıca klinik kullanım için serum analizlerinden de yararlanılır. Göstergelerin üriner atılımı diürenal bir varyasyon gösterir, gece ve sabah erken saatlerde doruk yaparlar ve öğleden sonra dip noktasına ulaşırlar. Belirteçler sabah ikinci çıkarılan idrarla ölçülmeli eğer bu sağlanamazsa ve tedavi takibi için kullanılacaksa günün aynı saatinde alınması sağlanmalıdır. Yinede kollajen çapraz bağlarının yüksek bir biyolojik değişkenlik göstereceği unutulmamalıdır. Öyleki aynı idrar örneğinin 4 farklı bölümünün arasında %2-3 fark olabilir veya aynı gün , aynı saatte yapılan 4 farklı ölçüm %20 fark gösterebilir. Bu yüzden özellikle tedavi takibinde bu belirteçlerin düzeyinde %50 'lik bir azalma anlamlı kabul edilmelidir (67,68).

Total ALP aktivitesi osteoblast, barsak ve karaciğer tarafından üretilen enzimleri yansıtır. İskelet bileşeni bu oran içinde %50 'dir. Genelde osteoporozda total ALP aktivitesi

normaldir. ALP yüksekliği eğer iskelet kaynaklı ise, kırık, Paget hastalığı, kemik metastazlarını akla getirmelidir. Kemiğe spesifik ALP ölçümünde karaciğer ve barsak bileşenleri dışarıda tutulur ve bu durum osteoporoz gibi ‘daha hafif ‘ bir iskelet hastalığının takibine olanak verir. Bu belirteçlerin bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Avantajları arasında noninvaziv ve tekrarlanabilir olmaları, kemik döngüsünü yansıtmaları, patogeneze hakkında fikir sağlamaları, hızlı kemik kaybını tespit edebilmeleri ve tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirebilmeleri sayılabilir.

Dezavantajları ise değerlendirmeler arası farklılıklar, ölçüm hataları, standart eksikliği gibi teknik güçlükler gün içinde farklı sonuçlar, etkileyen faktörlerin varlığı ve metabolizmadaki bozukluk için yeterli duyarlılığın olmamasıdır. Ancak bu belirteçlerin osteoporoz tanısında dansitometrik ölçümün yerine kullanılamayacakları unutulmamalıdır. Osteoklastik kollajen yıkımından kaynaklanan yıkım ürünlerinin kısmen gelecekteki kemik yıkımını öngörebileceğine dair veriler vardır. Özellikle idrar NTX, serum osteokalsin ve serum PTH ölçümleri kalçada oluşan kemik kaybının farklılığının %43 ‘ünü açıklayabilmektedir ve bu açıdan kemik kaybının belirleyicilerindendirler. Bugün kabul edilen görüşe göre kemik formasyonun değerlendirilmesi için osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz, kemik rezorpsiyonu için deoksipiridonilin veya telopeptit (NTX veya çapraz bağları) tercih edilmelidir.

Belirteçlerin Ayırıcı Tanıdaki Yeri

- Primer hiperparatiroidi: Serum Ca ↑, idrar Ca ↑, serum PTH↑’tir. CTX ,NTX yüksek ise antirezorptif tedaviye karar verilebilir.
- Paget hastalığı: Kemik spesifik ALP , NTX ile hastalık aktivitesi takip edilebilir.
- Malign kemik hastalıkları : NTX ve BSP (kemik sialoproteini)takipte yararlı görünmektedir.
- Multipl myelom: İdrar OHP, BSP takip ve prognoz belirlemede kullanılır.
- Kortikosteroidlere bağlı osteoporoz : Tedavi öncesi ve sonrası kemik metabolizmasını yansıtır.
- Romatizmal hastalıklar: İdrar OHP ve NTX, CTX ↑Kemik formasyonları ise genelde değişmez. İdeal bir kemik döngüsü belirleyicisi kemiğe özgü olmalıdır. Kemik yapımı ve kemik yıkımı esnasında salınmalı, normal ve hızlı kemik yapım ve yıkımını ayırt edebilmeli, normal ve osteoporotik olgular arasında ayırım yapabilmelidir. Biyokimyasal belirteçlerin analitik ve biyolojik değişkenliği ve yanıltıcı sonuçlar verebildiği unutulmamalıdır. Daha özgül

ve duyarlı belirteçler osteoporoz patofizyolojisini aydınlatmaya yardımcı olabilecektir (69) alkalen fosfataz, kemik rezorpsiyonu için deoksipiridonilin veya telopeptit (NTX veya çapraz bağları) tercih edilmelidir.

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğinin artması sonucunda minimal travmalarda kırıkların oluşabilmesi ile karakterize bir hastalık tablosu olup, kırık riski kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak artış göstermektedir. Kemik yoğunluğu, kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle KMD ölçümü kemikte kırık oluşma riskinin saptanması açısından son derece önemlidir (70). Günümüzde kemik mineral yoğunluğunun (KMD) saptanmasında en çok kullanılan ve kabul gören yöntemler kantitatif ultrasonografi, dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ve kantitatif bilgisayarlı tomografi şeklinde sıralanabilir. Kadınlarda ciddi bir rahatsızlık olarak bilinen osteoporoz günümüzde erkeklerde de önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. İnsan yaşamı boyunca osteoporoza bağlı kırık gelişme riski kadınlarda $\frac{1}{4}$, erkeklerde $\frac{1}{8}$ dir (71).

Osteoporoz kortikal ve trabeküler kemikte değişik derecelerde ve zamanlarda görülebilmektedir. Kortikal kemik kaybı femur boynu kırığı gibi uzun kemiklerde kırıklara neden olurken, trabeküler kemik kaybı ise vertebra kırıklarına yol açmaktadır. Bu nedenle ölçümü yapılan kemiğin vücudun hangi bölgesinde olduğu önemlidir. İskelet sisteminin %80'i kortikal kemikten, %20'si trabeküler kemikten oluşmuştur. Trabeküler kemik özellikle aksiyal iskelette bulunurken, kortikal kemik apendiküler iskeleti oluşturmaktadır. Trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha yüksek metabolik aktiviteye ve turnover oranına sahiptir. Bu nedenle postmenopozal dönemde trabeküler kemiğin durumunun değerlendirilmesi daha önceliklidir (72).

Osteoporoz, kırık veya vertebra corpuslarında deformite gibi komplikasyonların ortaya çıkmadığı dönemlerde asemptomatiktir. Kırık olmaksızın düşük kemik kitlesi ile karakterize bu dönem osteopeni olarak adlandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Healty Organization) tarafından dual enerji X –ışını absorpsiyometri yöntemi kullanılarak elde edilen KMD değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır (73).

Kemik mineral yoğunluğundaki azalma kemik kırılabilirliğinin artmasına neden olduğundan, osteoporoz tanısının erken dönemde konulması risk altındaki kişileri gelecekte oluşabilecek kırıklardan korumada önemli rol oynar. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü rutin klinik uygulamalarda önemli bir adım oluşturmuş; osteoporozun tanısı, osteoporotik kırık riskinin tahmini, osteoporoz tedavi ve takibine yeni bir boyut kazandırmıştır (74).

Görüntüleme Yöntemleri

Rutin klinik uygulamalarda çok değişik alanlarda kullanılmakta olan direkt radyolojik yöntemlerle osteoporoz bulguları ciddi kemik mineral kaybı olduğu durumlarda belirlenebilir. Direkt radyolojik yöntemlerin duyarlılığının bu derecede düşük olması daha duyarlı ve kantitatif değerlendirme yapılabilen yöntemlerin geliştirilmesi zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Osteoporoz tanısı ve tedavisinin değerlendirilebilmesi için kemik mineral yoğunluğunun kantitatif olarak ölçülmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla geliştirilmiş olan topuk ultrasonografisi, dual enerji X –ışını absorbsiyometri ve kantitatif bilgisayarlı tomografi yöntemleri günümüzde kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Belirtilen yöntemlerin dışında, yerini yeni tetkiklere bırakan, daha nadir olarak kullanılan, ya da geliştirilme aşamasında olan single foton absorbsiyometri, dual foton absorbsiyometri, single enerji X-ışını absorbsiyometri, nötron aktivasyon yöntemi, kemik sintigrafisi ve kantitatif magnetik rezonans görüntüleme gibi metodlar da mevcuttur (75-76).

Belirtilen yöntemlerin büyük çoğunluğunun çalışma sistemi gama ışını, X ışını yada ultrason dalgalarının kemik dokusunu geçerken bir kısmının kemik tarafından absorbe edilmesi, kalan miktarlarının ise hesaplanarak kemik mineral içeriğinin saptanması esasına dayanmaktadır. Elde edilen sonuçlar önceden belirlenmiş olan ilgili yaş –cinsiyet değerleri ile karşılaştırılarak sapmalar tespit edilir. Rutin klinik uygulamalarda menopoiz dönemi bayanlarda ve tüm hipogonadal hastalarda kırık riskinin belirlenmesi ve antirezorptif tedavi takibi (77,78,79) inhale veya oral kortikosteroid tedavi almakta olan hastalarda fraktür riskinin saptanması (80,81)asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda, (82) tiroid hormon fazlalığı durumlarında, (83) böbrek yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozuklukları (84) durumlarında kemik mineral yoğunluğu ölçüm endikasyonu mevcuttur.

Foton Absorbsiyometri Yöntemleri

Foton absorbsiyometri yöntemleri gama (single foton absorbsiyometri ve dual foton absorbsiyometri) ya da X-ışını (single enerji X-ışını absorbsiyometri ve dual enerji X ışını absorbsiyometri) absorbsiyonuna göre iki farklı şekilde çalışmaktadır.

Kantitatif Magnetik Rezonans Görüntüleme

Kortikal kemik sinyal üretmediğinden MR sessiz olarak bilinmektedir. Ancak yeni geliştirilen MR cihazları osteoporoz araştırmasında trabeküler kemiği değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Kemik minerali ile kemik iliği arasındaki manyetik sinyal farklılığına dayanan kantitatif MR teknolojisi normal trabekülasyon ile osteoporotik trabekülasyonu ayırt etmeye olanak vermektedir (84,85).

Kemik Sintigrafisi

Osteoporoz tanısında ve değerlendirilmesinde kemik sintigrafisinin rolü sınırlıdır. İskelet sistemindeki azalmış radyofarmasötik uptake'i nedeniyle osteoporozlu hastaların kemik sintigrafisi düşük kalitelidir. Kemik sintigrafisi düşük kalitede olmasına rağmen, kırık oluşan alanlarda belirgin artmış aktivite tutulumları izlenir. Kemik sintigrafisi klinik olarak şüphelenilmeyen bölgelerdeki kırıkların erken tanısında faydalı bir yöntemdir(115,116). Kemik mineral yoğunluğunun saptanmasında en çok kullanılan ve kabul gören yöntemler kantitatif USG, dual enerji X-ışını absorbsiyometri ve kantitatif bilgisayarlı tomografi olarak sıralanabilmektedir.

Kantitatif USG

Ultrasonografik dalgaların dokular arasından geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kantitatif USG 'de kemik yoğunluğu hesaplamasında kullanılan vücut bölgesi kalkaneus bölgesidir. Kantitatif USG ile yapılan incelemelerde t (elde edilen sonuçların aynı cins ve uyruktaki genç sağlıklı bireylerin değerleri ile kıyaslanması) ve z (elde edilen sonuçların aynı cins ,uyruk ve yaştaki bireylerin değerleri ile kıyaslanması) skorlarına bakılmaktadır. Kantitatif USG özel bir eğitim gerektirmeyen pratik bir uygulama olup poliklinik şartlarında kullanılabilmesi mümkündür. Kantitatif USG inceleme süresi çok kısa, radyasyon riski olmayan, maliyeti ucuz, taşınması ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Ancak tekniğin kalkaneus gibi periferik yapılarla sınırlı olması ve diğer ölçüm testlerinde osteoporoz tanımlanan hastaların %10 'undan fazlasında yalancı normal sonuçlar vermesi gibi olumsuz yönleri vardır. Ayrıca, vertebra gibi medikal tedaviye cevapta en duyarlı olan trabeküler kemikten zengin yapıların değerlendirilmesinin mümkün olmaması diğer önemli bir dezavantajıdır (87).

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile kemik yoğunluğunun ölçülmesi X-ışını absorbsiyometri ile aynı prensibe dayanmaktadır. SPA, DPA ve DEXA yöntemlerinde planar ölçüm yapılmakta ve kemik mineral dansitesi değerleri gr/cm² cinsinden hesaplanmaktadır. Buna karşılık KBT yöntemi ile üç boyutlu ölçüm yapılmakta ve KMD değerleri gr/cm³ olarak hesaplanmaktadır. KBT (kantitatif bilgisayarlı tomografi) yöntemi ile kemik mineral yoğunluğunun saptanması işlemi lomber bölgedeki birkaç vertebra'nın düşük dozda çok kısa süre içerisinde elde edilebilen BT kesitlerini içermektedir. KBT ile kemik mineral yoğunluğu hesaplanmasında, DEXA yöntemindeki lateral vertebra ölçümlerine benzer şekilde vertebra korpusundan spinöz proseslerin ayrımı yapılarak trabeküler kemiğin yoğunluğunu elde etmek mümkündür. Bu durum, özellikle yaşlı hastalarda gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi standart AP DEXA ölçümlerinde sorun teşkil eden etkenlerden bağımsız bir şekilde KMD'nin hesaplanabilmesine olanak tanımaktadır (88,89). KBT yöntemi ile vertebra'nın fraktür riski PA (posterior anterior)DEXA 'ya göre daha iyi tahmin edilebilmektedir. KBT tekniğinin BMD değerlendirilmesinde hassas bir yöntem olmasına rağmen, pahalı olması ve hastaların nispeten daha yüksek radyasyona maruz kalması gibi dezavantajları vardır (84,85).

Dual Enerjili X-ışını Absorbsiyometri (DEXA)

Günümüzde kemik yoğunluğu ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem DEXA 'dır. DEXA yöntemi tanısal ölçümlerde en uygun seçenek olup kemik mineral yoğunluğu tarama yöntemleri arasında önceliğini korumaktadır (86,90,91). DEXA, Dünya Sağlık Örgütü'nün osteopeni ve osteoporoz sınıflandırılması için kullandığı kriterler içerisinde yer almaktadır (107). DEXA iki farklı enerji seviyesindeki X-ışınlarının vücut içindeki atenuasyon profillerinin ölçümü prensibine dayanmaktadır (92). X-ışını atenuasyon katsayısı dokunun atom numarasına ve fotonun enerjisine bağlıdır. Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken, yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hem de kemik dokusunu geçerek dedektöre ulaşırlar. Düşük enerji seviyesindeki atenuasyon değerinden yüksek enerjiseviyesindeki atenuasyon değeri çıkartılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede kemik ve yumuşak dokuyu geçebilen yüksek enerjili ışınların ne kadarının yalnızca kemiğe ait olduğu hesaplanabilmektedir. Netice olarak BMC (bone mineral content, ölçüm yapılan alandaki kemik mineral içeriği olup birimi gr'dır) ve KMD (bone mineral density, ölçüm yapılan alandaki kemik mineral dansitesi olup birimi gr/cm²'dir)

hesaplanmaktadır. KMD ölçümü için yüksek uzaysal çözünürlük gerekmediğinden , hastaya verilen radyasyon dozu çok düşüktür (84,93).

Osteoporoz belirlenmesi için ideal iskelet sistemi bölgesinin seçimi tartışma konusu olmakla birlikte, osteoporotik değişikliklerin saptanmasında kemik turnover'ının en yüksek olduğu bölgelerin (trabeküler kemik) incelenmesinin en hassas olduğu hakkında fikir birliği mevcuttur. Yapılan longitudinal çalışmalar ölçümü yapılan iskelet sistemi alanlarının (vertebra, femur, radius, kalkaneus veya tüm vücut) herhangi bir yerdeki fraktür riskinin saptanmasında yararlı olduğunu göstermiştir (94). Bununla birlikte belirli bir bölgedeki fraktür riskinin belirlenmesinin en doğru yöntemi, bu bölgedeki KMD değerinin hesaplanmasıdır. Lomber vertebra: Lomber vertebra KMD ölçümü için hasta çekim masasına sırt üstü yatırılır. Lomber lordozu azaltmak için ,hastanın dizlerinin altına uygun aparatlar yerleştirilerek kalça ve diz hafif fleksiyona getirilir. DEXA sistemlerinde genel olarak L1-4 vertebralar posteriyor-anteriyor (PA) veya anteriyor-posteriyor (AP) projeksiyonda tetkik edilirler. DEXA çekimlerinde amaç vertebra corpusunun KMD değerinin hesaplanmasıdır. Osteofitik oluşumlar abdominal aortadaki kalsifikasyonlar, dejeneratif faset hipertrofisi ve dejeneratif disk hastalığına bağlı intervertebral disk aralığının daralması gibi nedenler PA projeksiyondaki incelemelerde KMD değerlerinin olduğundan yüksek çıkmasına neden olabilirler. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda DEXA yönteminin önemli bir eksikliğini oluşturmaktadır. Bu nedenle lomber vertebraların lateral projeksiyonda DEXA inceleme tekniği geliştirilmiştir.

Lateral DEXA incelemeleri kortikal kemiği oluşturan vertebra oluşumlarını ekarte ederek, trabeküler kemiği oluşturan vertebra korpusunun yoğunluğunun değerlendirilmesine olanak vermektedirler (83,84,95) . Bu nedenle vertebra korpusunun değerlendirilmesinde KBT ve lateral DEXA ölçümleri, standart PA DEXA ölçüm sonuçlarına göre daha anlamlıdır (96,97). Bununla birlikte lateral DEXA yönteminde L4 seviyesinde iliak krest ve L2 seviyesinde kostalara bağlı oluşabilen üst üste binme sonucu, ölçülen kemik dansitesi gerçek değerinden hafifçe yüksek bulunabilir.

Proksimal femur: Proksimal femur KMD incelemesinde femur boynunu çekim masasına paralel hale getirmek için femura hafif abduksiyon ve internal rotasyon yaptırılır. Proksimal femur DEXA incelemesi ile femur boynu, trokanter, Wards üçgeni ve total kalça BMD ölçümleri yapılabildiği gibi proksimal femur geometrisini gösteren kalça eksen uzunluğu (HAL) (98,99) ve boyun –şaft açısı (NSA) (100,101)gibi parametrelerin de değerlendirilmesi

mümkündür (102) .Bunlardan femur boynu KMD değeri osteoporoz tanısında en sık kullanılan kalça parametresidir.

Periferik bölgeler: Periferik bölgelerin KMD ölçümlerinde distal radius, falankslar ve kalkaneuslar kullanılmaktadır. Distal radiusun DEXA incelemesinde radiusun ultradistal, distal (mid-radius) ve radius shaftı (1/3-radius) kısımlarının KMD incelemesi yapılır. Bunlardan ultradistal bölge trabeküler kemiğin en fazla bulunduğu kısım olması nedeniyle ön kol KMD değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Distal radius, falankslar ve kalkaneus gibi periferik alanlar için geliştirilmiş ofis kullanımları için daha uygun olan taşınabilir cihazlar da mevcuttur. Bu yöntemler tarama çalışmaları için kullanışlı olmakla birlikte tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılamazlar ve standart DEXA incemelerinin düşük hata oranlarına sahip değildirlir. Bununla birlikte tasarlanan alanlardaki fraktür riskini ölçmek ve tahmin etmek için iyi bir KMD değerlendirilmesine olanak sağlamaktadırlar (82,85).

Tüm vücut incelemesi: Tüm vücut DEXA incelemesi tüm iskelet sistemine kapsamlı bir bakış sunabilmesi açısından ilginçtir. Tüm vücut DEXA taraması kafatası, kollar, kostalar, dorsal lomber vertebralar, pelvis ve alt ekstremitte subgrupları ile birlikte tüm iskeletin BMC ve KMD değerlerini verebilmektedir (129). İki farklı enerjideki X ışınlarının atenüasyon oranları üzerinden yağ dokusu ve kemik dokusunun ayrı ayrı kitleleri hesaplanabilmektedir (101).

KMD Değerlerinin Yorumlanması

DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMD değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak WHO tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır (103).

WHO tarafından BMD değerleri ve kırık varlığına göre yapılan tanımlamalar

BMD durumu SD T-skoru

Normal <1 -1'den daha iyi

Osteopeni $1-2.5$ -1 ile -2.5 arası

Osteoporoz >2.5 -2.5 'dan kötü

Şiddetli osteoporoz >2.5 ve bir yada daha -2.5 'dan kötü ve bir fazla kırık olması ya da daha fazla kırık

*KMD; Kemik mineral dansitesi

*SD : Standart sapma değerleri genç erişkin KMD ortalamalarına goredir. Normalden her bir standart sapma %10-15’lik kemik mineral kaybına ve kırık riskinin iki kat artmasına karşılık gelir.

KMD skorlarının yorumlanmasında istatistiksel bilgiler (t ve z skorları) kullanılmaktadır. T skoru, aynı cinsten genç sağlıklı bireylerin (20-35 yaş, genç-erişkin) KMD ortalamasından standart sapmayı ifade etmektedir

T-skoru = $\frac{\text{llen KMD} - \text{Genç erişkin KMD}}{\text{Genç erişkin standart deviyasyonu}}$ formülü ile hesaplanır. T skorundaki belirgin azalma, KMD değerinde önemli bir azalmayı ve artmış fraktür riskini göstermektedir (102).

KMD’nin yorumlanmasında kullanılan Z skoru ise, aynı cins ve yaş grubundaki bireylerin KMD ortalamasından sapmayı ifade etmektedir (103).

Z-skoru = $\frac{\text{llen KMD} - \text{Kendi yaş grubu KMD}}{\text{Kendi yaş grubu standart deviyasyonu}}$ formülü ile hesaplanır. Rutin klinik uygulamalarda osteoporoz tanısında t skorunun kullanılmasından dolayı, z skoru ölçümünün güncel kullanımı tartışmalıdır. Bununla birlikte örneğin çok negatif bir z skoru, kendi yaş grubundaki emsallerine göre, bireyin KMD’sinin daha kırılgan olduğunun göstergesidir. Böyle bir durumda, hastada örneğin hiperparatiroidi gibi daha ileri bir araştırmayı gerektirebilecek herhangi bir patolojiye ait sekonder bir bulgu olabileceği konusunda uyanık olunmalıdır. Otuz yaşın altındaki genç hastalarda z skoru kullanımı daha uygun görülmektedir (85).

Kemik mineral yoğunluğundaki genç-erişkin veya bireyin kendi yaş grubu ortalamasından %10 sapma, t veya z skorlarında +1’lik değişmeye neden olmaktadır. Örneğin z skorunun +1 olması, bireyin kendi yaş grubuna göre kemik mineral yoğunluğunun % 10 fazla olduğunu göstermektedir. Buna karşılık z skorunun -2 olması, bireyin kendi yaş grubuna göre kemik mineral yoğunluğunun % 20 düşük olduğunu göstermektedir. KMD değerindeki azalmaya bağlı olarak osteoporotik fraktür riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunda -1 SD düzeyindeki azalma fraktür riskindeki iki kat artışa karşılık gelmektedir (105,106,107).

Bireylerde kemik fraktürü gelişimi yaşam kalitesinin bozulmasına, mortaliteye ve morbiditeye neden olmaktadır. Kalça ve vertebra bölgesinden yapılan DEXA lmleri ile elde edilen düşük KMD sonuçları, fraktür gelişiminin tahmininde kullanılan risk faktörleri içerisindeki en önemli parametrelerdir. (108) Vertebra ve kalçanın önemli ölçüm alanları olması, bu alanlarda osteoporotik fraktürlerin sık olarak ortaya çıkması nedeniyledir. Kalça

fraktür riski değerlendirilmesinde proksimal femur KMD ölçümü en güvenilir yöntemdir (109,110). Hastanın osteoporoz tedavisine verdiği cevabın izlenmesinde ise vertebra korpuslarındaki metabolik olarak aktif kemik mevcudiyeti (trabeküler kemik) nedeniyle, vertebra KMD ölçümü daha duyarlıdır (111).

DEXA'nın kesinlik değeri %0.5-2, doğruluk değeri %3-5 olup; KMD ölçüm zamanının kısa olması ve hastaya verdiği radyasyon dozunun akciğer grafisinin % 10'u gibi düşük düzeylerde olması ve lateral vertebra incelemesine olanak tanınması gibi avantajları vardır. Bununla birlikte yumuşak doku içeriğinin bireyler arası değişkenlik göstermesinden dolayı DEXA'nın doğruluğu sınırlanabilmektedir. Yüksek hidrojen içeriği nedeniyle, yağ dokusunun atenüasyon katsayısı diğer yumuşak dokulardan farklıdır. X ışınlarının yolları boyunca karşılaştıkları yumuşak doku kompozisyonlarındaki farklılıklar kemiğe komşu yumuşak doku referansı ile kıyaslandığında KMD ölçümünde hatalara neden olabilmektedir (112,113).

Sonuç olarak, kemik mineral yoğunluğu ölçümü osteoporozla bağlı fraktür riski olan hastaların tanısında ve takibinde önemli bilgiler vermektedir. Osteoporozla bağlı kırık oluşma ihtimali KMD'deki azalmayla ilişkili olarak belirgin artış göstermektedir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DEXA yöntemi standart teknik olup bu yöntem ile elde edilen KMD değerleri WHO'nun osteoporoz tanısında kullandığı temel kriterlerdendir (114,115).

SEKONDER OSTEOPOROZ

- Sekonder osteoporoz nedenleri

1- Endokrin hastalıklar

- Hiperparatiroidizm

- Cushing sendromu

- Hipogonadizm

- Hipertiroidizm

- Prolaktinoma

- D.mellitus

- Akromegali

2- Hematopoetik hastalıklar

- Multiple myeloma ,makroglobulinemi

- Sistemik mastositozis

- Lösemi ve lenfomalar

- Orak hücreli anemisi ve talasemi
- Lipidozis:Gaucher hastalığı
- Myeloproliferatif hastalıklar:Polisitemi
- 3- Bağı dokusu hastalıkları
 - Osteogenezis imperfecta
 - Ehler Danlos sendromu
 - Marfan sendromu
 - Homosistinüri
 - Skorbüt hastalığı
- 4- İlaça bağlı
 - Glukokortikoidler
 - Heparin
 - Antikoagülasyon
 - Metotreksat,Siklosporin
 - LHRH agonist ve antagonistleri
 - Alüminyum içeren antiasitler
- 5- Hareketsizlik
- 6- Böbrek hastalıkları
 - KBY
 - RTA(Rena tubuler asidoz)
- 7- Gastrointestinal hastalıklar ve beslenme bozuklukları
 - Gastrektomi
 - Hepatobiliyer hastalıklar
 - Malabsorbsiyon
 - Total parenteral beslenme
 - Kalsiyum eksikliği
 - Protein eksikliği
 - Fosfatemia
- 8- Sigara

Osteoporozun primer ve sekonder olarak sınıflandırılması olası olmakla beraber, bu konuda tartışılabilir durumlar da vardır. Örneğin hayatlarının erken dönemlerinde hipogonadizm olan hastalarda ortaya çıkan osteoporoz sekonder olarak sınıflandırılırken menopozdaki olgular veya düşük seks hormon seviyeli yaşlı erkeklerdeki durum primer osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. Bazı olgularda da hem primer hem sekonder sebepler

birarada bulunmaktadır. Sekonder osteoporoz çeşitli hastalıklar, cerrahi işlemler ve ilaç kullanımı sonucu gelişen kemik kaybı için kullanılan bir terimdir. Bu koşullar olguların bir kısmında kemik kaybından birinci derecede sorumlu iken diğer bir kısmında yetersiz doruk kemik kütlesi, hipogonadizm ve yaşa bağlı kemik kaybına ek bir risk faktörü gibi etki eder (116) .

Glukokortikoid fazlalığına bağlı osteoporoz, sekonder osteoporoz nedenleri arasında en sık rastlanılanıdır. Hiperparatiroidi, hipertiroidi, hipogonadizm, anoreksia nervroza ve atletik amenore gibi endokrinolojik sorunların seyri sırasında da osteoporoz görülmektedir. Osteogenezis imperfekta, heparine bağlı osteoporoz, mastositozis, antikonvülzan osteoporozu, post-transplantasyon osteoporozu, multipl myeloma, hematolojik hastalıklar ve alkole bağlı osteoporoz olgularına ise seyrek olarak rastlanmakla birlikte osteoporoz gelişim mekanizmalarının özellikleri nedeni ile yoğun ilgi çekmektedir. Bu sendromların hepsinin klinik, biyokimyasal ve morfolojik özellikleri birbirinden farklıdır. Tanımlanmalarında kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri ve kemik biyopsisi önemli rol oynar. Sekonder osteoporoz tanısının konması, çoğu koşulda özgül tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi açısından önem taşır (117,118).

DİYABETES MELLİTUS ve KEMİK MİNERAL DANSİTESİ

Osteoporoz ile diyabet arasında ilişki açık değildir. Bazı çalışmalarda Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerde kemik mineral dansitelerinde azalma ve ileriki yıllarda osteoporozis için yüksek risk bulunduğu bildirilmiştir. Bunun aksine diğer bazı çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Ciddi kemik kitlesi kaybı olan vakaların, diyabetik kontrollerinin kötü olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda kemik yoğunluğunu oldukça iyi belirleyen metodların uygulamaya girmesiyle diyabet ile osteoporoz arasındaki ilişki daha doğru temellere oturtulmuştur(119).

Tip 1 diyabetik olgularda yapılan çoğu çalışmanın sonucu kemik mineral yoğunluğunda azalma yönündedir. Değişiklik, genellikle osteopeni düzeyindedir. Kemik mineral kaybı çoğunlukla ilk 5 yıl içinde yavaş yavaş gelişir. Daha sonra belirgin değişiklik gözlenmez. Kemik mineral kaybının ciddiyeti glukozüri, açlık kan şekeri, glikozile Hb (HBA1C) düzeyi ile ilişkilidir (120).

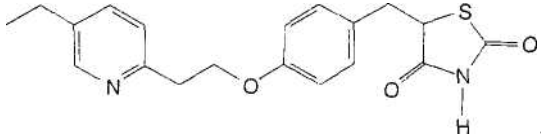
Diyabetik osteopeni patogenezi tam açıklık kazanmamakla birlikte pek çok faktörün katkısı üzerinde durulmaktadır. Kemik kitlesinde azalma endojen insülin seviyesi ile koreledir. İnsülin seviyesi düştükçe osteopeni insidansı artar. Diğer faktörler ; hiperglisemi, böbreklerden kalsiyum –fosfat kaybı, D vitamini metabolizma değişiklikleri ve osteoblast işlevlerinde azalma sıralanabilir. Tip 1 diyabetli hastalarda insülin düzeyinin düşüklüğünün, kemik kitlesinde azalma sürecine olan etkisini açıklamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. İnsülin anabolik bir hormondur. İnsülin osteoblastlarda nükleotid sentezini stimüle eder. Membranöz kemikte aminoasit alımını arttırır. İnsülin eksikliğinde kemiğin ve kartilajının proteoglikan kompozisyonu değişir, osteoblast aktivitesi azalır .İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) osteoblast aktivitesini arttırarak kemik kollajen sentezini stimüle eder. İnsülin ve insülin benzeri büyüme hormonu azaldığı zaman, osteoblast aktivitesi düşecek, kemik matriksi sentezi iyi yapılamayacak ve kemik kalsifiye olamayacaktır. Bütün bunlar da osteopeni oluşumunda etkili olacaktır (121). Tip 1 DM olgularının aksine, hemen hemen tüm çalışma sonuçları Tip 2 diyabet olgularının, kemik mineral yoğunluklarının normal, hatta artmış olduğu yönündedir. Bu olguların çoğu şişmandır. Şişmanlık, yağ dokusunda testosteronun estradiole, androstenedionun da östrona dönüşümünü hızlandırarak osteoporoza karşı koruyucu rol oynamaktadır. Ayrıca Tip 2 DM’da de insülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinizmin kemiklerde mitojenik ve anabolik etkisi vardır. Hiperinsülinizm varlığında seks hormonlarını bağlayıcı globulin (SHBG) azalır. Sonuçta serbest estradiol ve testosteronun yükselmesi her iki cinste de yaşa bağlı kemik kaybını azaltır (122).

Tüm diyabetiklerin yaklaşık %90 ‘ını oluşturan Tip 2 diyabet olgularında veriler kırık riskinin artmadığını göstermektedir. Tip 1 DM’da sıklıkla saptanan osteopeninin kırık riskini arttırıp arttırmadığı ise henüz açıklık kazanmamıştır. Femur boynu kırığı olan hastalarda diyabet insidansı normalden yüksek gibi bulunmasına rağmen, vertebral kompresyon kırıkları hakkında yeterli kanıt yoktur.

Diyabetik olguların yaşam süresinin uzaması ve yaşlı diyabetik popülasyonun artışı, olguların yaşam kalitesini yükseltebilmek için diyabetik osteopeni sorununa etkili bir çözüm gerekliliğini gündeme getirmiştir. Tedavi yaklaşımlarında bulunurken olguların yaşını ve cinsiyetini de göz önüne almak yararlı olacaktır. Diyabetik osteopeniye yaklaşım koruma ve tedavi olarak ikiye ayrılabilir. Korumaya yönelik olarak; insülinle iyi metabolik kontrol, yeterli kalsiyum ve D vitamini almak gerekir. Diyabetik osteopeni gelişmiş olguların tedavisinde ise kalsitonin, bifosfonat, östrojen, kalsiyum ve aktif D vitamini kullanılmaktadır (123).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE PİOGLİTAZON

Pioglitazon yağ dokusunda pankreastaki Beta hücrelerinde vasküler endotelde ve makrofajlarda saptanmış özgül bir nükleer reseptörü aktive eden (PPAR gama)(125) insüline duyarlılaştırıcı bir thiazolidinediondur (124).



Pioglitazonun yapısı

ETKİ MEKANİZMASI.:

Pioglitazonunda aralarında bulunduğu TTT ligand ile aktive edilen transkripsiyon faktörlerinde nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan PPAR- γ 'ya yüksek düzeyde afinitesi olan ligandlardır (126). Bir ligand tarafından aktive edilen PPAR- γ bir başka nükleer reseptör olan retinoid -X reseptörü ile bir heterodimer oluşturur. Daha sonra bu heterodimer özgül DNA dizilerine bağlanır ve glukoz lipid metabolizmasında rolü olan hedef genlerin transkripsiyonel aktivitesini düzenler .

Troglitazon ,rosiglitazon ve piogltazon gibi farklı PPAR- γ reseptörlerinin ,PPAR- γ 'ya yanıtı 100 ün üzerinde genin düzenlemesi üzerinde farklı etkilerinin olduğu izlenimi edinilmekte ve bu farkların reseptördeki konformasyonel değişiklikler arasındaki farklarla ve değişik ligandların farklı koaktivatör proteinlerle etkileşime girebilme yetisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ek bir mekanizma olarak transrepresyonda ,nükleer faktör NF – Kb gibi diğer transkriptör faktörlerinin etkileirne müdahale ederek *PPAR gama* ların antienflamatuar etkilerinin düzenliyor olabilir.

Pioglitazon ile PPAR gama aktivasyonu periferik dokularda karaciğerde ve adipozitlerde insülin duyarlılığının artmasına yol açar. Ancak gerçek mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır. Thiazolidinedionlar adipozitlerin farklılaşması ve proliferasyonunu ve serbest yağ asidi alımını ve depolanmasını desteklemektedir. Buda insüline duyarlı diğer hücreleri ve belkide pankreastaki beta hücrelerinin yüksek FFA düzeylerinin zararlı metabolik etkilerinden koruyor olabilir. Diğer mekanizmalar arasında adiposid sinyal faktörleri özellikle adinopektin salınımda değişiklikler yoluyla yağ dokusu dışında insülin duyarlılığı

modülasyonu yer alıyor olabilir (124) .Pioglitazon yararlı etki yapabilmek için ortamda insülin varlığına bağımlıdır ve langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin işlevinin korunmasına yardım etmekle birlikte ,(13,15) bir insülin sekretagoku gibi değildir (126).

Pioglitazon ve aktif metabolitlerinden hidroksi türevi M II ve MIV ve ketotürevi MIII, karaciğerde ve periferik dokularda insülin direncini azaltma yoluyla inüline bağımlı glukoz kullanımı artırarak ve karaciğerde glukoz çıktısını düşürerek glukoz hemeostaosuzyl ilgili işlev bozukluğunu giderici etki yapmaktadır (126).Hayvan modelinde M II ,MIII , MIV ün antihyperglisemik etkisinin pioglitazonun yaklaşık %40-60 ını oluşturduğu gösterilmiştir(131). Öte yandan ,MII nin trigliserid düzeyini düşürücü etki gücü ana bileşikten 2 kat daha fazla ,MIII ve MIV ün trigliserid düşürücü etkileri ise pioglitazondan biraz daha azdır.

METABOLİK ETKİLER

İnsülin direnci ve glukoz düzeyleri Pioglitazon tip 2 Diyabet hastalarında hiperglisemi ve hiperinsülinemi azaltır.Rastgele yöntemli plasebo kontrollü 12-26 haftalık çalışmalarda tip 2 diyabet hastalarında pioglitazon ile periferik insülin duyarlılığının yükseldiği ve gerek dalakta gerek periferik dokularda glukoz alımının arttığı gösterilmiştir (132-133-134).

İnsan B hücreleriyle yürütülen invitro bir çalışmada pioglitazonla NF-KB yolu inhibe edildiğinde b hücrelerinde apoptozun önlenebileceği gösterilmiştir (130) öte yandan tip 2 diabet sıçan modelleriyle elde edilen in vitro veriler pioglitazonla pankreastaki adacık yapısının ve insülin düzeyinin korunduğunu düşündürmektedir (129).

Tip 2 Diyabetli 58 hastayla yürütülen 26 haftlık bir çalışmada insanlardada b hücresi işlevind düzelmeye olduğunun düşündüren sonuçlar alınmıştır(133). Günde 30 yada 45 mg pioglitazon uygulanan kişilerde oral glukoz tolerans etsinden sonra 0-2. saatlerde plazama insülin konsan trasyonu zaman eğrisi altında kalan alandaki değişikliklerin plasebo grubundan anlamlı ölçüde daha büyük olduğu saptanmış.(-6041 pmol/L e karşılık +5144 ve + 10239 pmol/L P:<0.05)ancak günde 7.5 yada 15 mg pioglitazon uygulanan kişilerde bunun geçerli olmadığı belirlenmiştir.Ayrıca Tip 2 Diyabetli 30 hastaya kapsayan çalışmada (134) günde 30 mg pioglitazon monoterapisi ile b hücresi işlevinde (homestaz modeli değerlendirmesi (HOMA –B)ve insülin duyarlılığında (HOMA-S)başlangıca göre sağlanan düzelmeye plaseboya göre anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur(-%1.9 a karşılık %11.5 ve %2.1 e karşılık %24.7 her ikisinde de p değeri <0.05)

Tip 2 Diyabet (135) glukoz tolerans bozukluğu (136) yada daha önce gestasyonel diabet (135) tanısı olan 38 (135) ve 86 (136) hastaya yapılan iki çalışmanın ön bildirileri pioglitazonun beta hücre stresini azaltıp beta hücresi işlevindeki bozulmayı önleyerek olabileceğini göstermektedir. Beta hücresi işlevlerindeki bu düzeltilmeler beta hücresindeki PPAR gama aktivasyonunun doğrudan etkisine ve dolaylı olarak lipotoksistekte ve beta hücresi stresinde insülin direncindeki düşmeyle bağlantılı azalmaya bağlı olabilir (128).

DIYABETİK DİSLİPİDEMİ

Diabetik hastalarda kardiovasküler risk açısından risk olarak saptanan dislipidemi , TG düzeyinde artış,HDL düzeyinde azalma ,LDL partiküllerinin varlığı ile tanımlanır (137). Tip 2 Diabet hastaları ile yapılan küçük ölçekli (n<23) çalışmada 16 hafta boyunca günde 30-45 mg pioglitazon tedavisinin TG düzeyinde %22-31 azalma kaydedilmiştir (137-139). Ayrıca plazma adiponektin düzeyinde artış (9ve 14 m/mL) ve FFA düzeyi ile karaciğerdeki yağ miktarında (%10) azalma gözlenmiş ve plazma adiponektin düzeyinin karaciğerde yağ miktarı ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (138).

ADİPOZİT FARKLILAŞMASI VE VUCUT AĞIRLIĞI

Aşırı visseral yağ dokusu birikimi insülin direncinin yaygın özelliklerinden biridir (140).Pioglitazonunda aralarında bulunduğu thiazolidinedionlar lipid depolanmasının ve visseral dokulardan deri altına doğru bir yeniden dağılım teşvik etmekte bu nedenle tüm vucut adipositesinde artışa yol açmaktadır (140). Pioglitazon monoterapisi uygulanan Tip 2 Diabetli hastalarda vucut ağırlığında artış bildirilmektedir.Bu tip artışların deri altı yağ dokusunda artış ve visseral yağ miktarında azalmanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir(141).

İn vitro (142) ve in vivo (143-144) çalışmalar PPAR gamanın adiposit farklılaşmasında ve lipid depolanmasında önemli rol oynadığını göstermektedir. Kültürle çoğaltılan fibroblastlar yada myoblastlar PPAR gama ekspresyonuna zorlandığında bu hücreler olgun beyaz adipositlere doğru farklılaşmıştır (142).Thiazolidinedione uygulanan insüline dirençli beyaz sıçanlarda beyaz adipoz dokuda küçük adiposit sayısında artış büyük adiposit sayısında azalma olması PPAR gamanın adiposit farklılaşmasının düzenleyen bir regülatör olduğunun göstermektedir (143-144).

KARDİOVASKÜLER ETKİLER

Tip 2 diyabet koroner arter hastalığı ve stent uygulaması ya da anjiyoplasti ardından yeniden koroner stenoz oluşumu gibi aterosklerotik durumların gelişmesi açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır⁽¹⁴⁵⁾

PPAR- gama'nın aterosklerozun ilerlemesinde belirleyici önem taşıyan bir adım olan,(146) arter duvarlarındaki intimaya yerleşmiş makrofajların kolesterol dolu köpük hücrelerine dönüşmesi sürecinde rol oynadığı bilinmekle birlikte, karotiste medial intima kalınlığında azalma olduğunu gösteren klinik çalışma verileri, tiazolidindionların tip 2 diyabetli hastaları ateroskleroza karşı koruduğuna işaret etmektedir(147).

Tiazolidinedionların ateroskleroza karşı koruyucu etki mekanizması ya da mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir; bununla birlikte, PPAR-7'nin, oksitlenmiş LDL-C'yi makrofajlardan ayırmada rol oynayan enerjiye bağımlı bir taşıyıcı protein olan ATP bağlanma kaseti Al ekspresyonunda rolü olabileceği ileri sürülmüştür (127). PPAR-y serumdaki görece daha büyük LDL-C partikülleri ve HDL-C düzeyini artırmakta ve TG düzeyini düşürmektedir.

Diğer koruyucu mekanizmalar arasında endotel kalınlığında azalma, vasküler düz kas hücrelerinde Ca^{2+} alımında azalma (ve buna bağlı vazodilatas-yon), düz kas hücresi göçünü yavaşlatarak kan damarlarında intima kalınlığını azaltma ve kollateral kan akışını artırma bulunmaktadır⁽³⁵⁾.

Pioglitazon tedavisinde glukozu düzenleyici parametrelerden bağımsız olarak, bir enflamasyon ve nabız dalgası hızı göstergesi olan duyarlılığı yüksek C-reaktif protein düzeylerinde azalma olması, ilacın antiteratojen etkilerinin antidiyabetik etkilerinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.⁽¹⁴⁵⁾

Farmakokinetik Özellikler

1- Emilim ve Dağılım

Oral yoldan uygulanan pioglitazon hızla emilir (Tablo I) ve 30 dakika içinde serumdaki ilk ölçümü yapılabilir (131). Gerek ana ilacın, gerekse metabolitlerinin serum konsantrasyonları doza bağımlıdır ve kararlı duruma genellikle tedavinin 4.-7. gününden sonra erişilmektedir (126,131). Farmakolojik açıdan aktif iki metabolitin (MIH ve MIV) serum konsantrasyonları pioglitazonla karşılaştırıldığında daha yüksek ya da eşit düzeydedir⁽¹²⁶⁾

Emilim yemekle biraz yavaşlamakta ve doruk serum konsantrasyonlarına aç karnına yaklaşık 2 saatte erişilirken, yemekle alındığında bu süre 3-4 saate uzamaktadır (131). Bununla birlikte, aç karnına ve yemekle alım sırasında serum konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan (sistemik maruz kalmayı gösterir) birbirine benzemekte, bu nedenle de pioglitazon yemeklerle ya da açken kullanılabilmektedir (131). Pioglitazon önemli ölçüde proteine bağlıdır ve bunun sonucunda dağılım hacmi düşüktür (Tablo I). Metabolitlerinin dağılım hacimleri ölçülmemiştir; bununla birlikte, önemli ölçüde proteine bağımlı olmaları nedeniyle, dağılım hacimlerinin de oldukça düşük olduğu tahmin edilmektedir (126,131).

Tek doz yada 30 mg PIO uygulanan tip 2 diyabetiklerde ortalama değerler (131)

C_{max} (MS/L)	327,715
$W^{(saat)}$	2.1,2.5
AUC_{24} (ug • saat/L)	3425, 7652
CL/F (L/saat)	4.93, 4.64
Diğer parametreler	
Biyoyararlanım (%) ^B	83
Vd/F (L/kg) ¹⁸ⁱ	0.63 (tek doz)
Aktif metabolitler ^{1m1}	Hidroksi (Mil, MIV)' keto (MIH)
Plazma proteine	1 (%) ^{'''} >99 (PIO); >98 (MIH,
$T_{1/2n}$ (saat) [5 mg	3-7 (PIO); 16-24 (PIO+ MI-VI)
Eliminasyon ⁸¹	Coğu dışıyyla. %15-20 renal
İlaç etkileşimleri ^{18m1}	Bilinen yok

AUC_{24} =0-24 saat arasında plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan; CL/F=görünürdeki klirens hızı; C_{max} =maksimum plazma konsantrasyonu; IV=intravenöz uygulama; t_{max} = C_{max} 'a kadar geçen süre; $t_{1/2p}$ =ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü; Vd/F=görünürdeki dağılım hacmi Metabolizma ve Eliminasyon Pioglitazon karaciğerde alifatik metilen gruplarının ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri, özellikle de CYP2C8/9 ve CYP3A4 aracılığıyla oksidasyonu ve hidroksilasyonu ile metabolize edilmektedir.(131)Başlıca beş metaboliti (MI, Mil, MIV, MV ve MVI) oluşmaktadır; MIV daha sonra MIH'e, MV ise MVI'ya metabolize olmaktadır. Oral uygulama ardından pioglitazon dozunun yaklaşık %15-30'u idrarda metabolit olarak saptanmıştır.(126) Pioglitazonun değişime uğramaksızın böbreklerden atılan miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Kalan bölümün değişime uğramaksızın ya da metabolit olarak safra içinde dışkı yoluyla atıldığı varsayılmaktadır.(126,131) Pioglitazonun ortalama terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2p}$) 3-7 saattir; bununla birlikte, aktif metabolitlerinin süresi çok daha uzundur (Tablo I) ve metabolitler olasılıkla pioglitazonun günde bir kez uygulanabilmesini sağlayan farmakolojik aktiviteye katkıda bulunmaktadır.(131)

Tolerabilite

Genel Özellikler

Tip 2 diyabet hastalarında pioglitazon, monoterapi olarak (149150,151-157,159,169). Yada insülin (57) metformin (58-65) ,repaglinid (60) ya da sülfonilüreler (164,166,168) gibi diğer ilaçlarla kombinasyon halinde uygulandığı 2.5 yıla kadar süren çalışmalarda (170) genellikle iyi tolere edilmiştir. Günde 15, 30, 45 mg pioglitazon uygulanan hastaların %14-76'sında, plasebo uygulananların ise %7-85'inde en az bir istenmeyen olay bildirilmiştir (^{151,153,166}). Klinik çalışmalarda, pioglitazon uygulanan az sayıda hasta hipoglisemi dışında bir istenmeyen olay nedeniyle tedaviyi kesmiştir (%3.3) ve bu oran plasebo verilenlerle benzer düzeydedir (%2.8). Plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında en sık (hastaların >%5'inde) bildirilen istenmeyen olaylar üst solunum yolu enfeksiyonu (plasebo grubuyla karşılaştırmada %8.5'e karşılık %13.2), baş ağrısı (%7'ye karşılık %9), sinüzit (%5'e karşılık %6), miyalji (%3'e karşılık %5), diş problemi (%2'ye karşılık %5) ve farenjit (%1'e karşılık %5) (8). Pioglitazonun sülfonilüre, metformin ya da insülinle bir arada uygulandığı hastalarda bu olayların insidansı benzer düzeylerde dir.

PROactive çalışmasında pioglitazon uygulanan kişilerde hipoglisemi (%28) plasebo verilenlerden (%20) anlamlı ölçüde ($p < 0.0001$) daha fazla görülmüştür; ancak hipoglisemi nedeniyle hastaneye yatırılması gereken hasta sayısı açısından arada herhangi bir fark yoktur (1 l'e karşılık 19) (170). Pioglitazon tedavisinde hipoglisemi görülme sıklığı, pioglitazonun başka bir hipoglisemik ilaçla kombinasyon halinde uygulandığı çalışmalarda <%1 ile % 15 arasında, diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında ise <% 1 ile % 11 arasında saptanmıştır ve hipoglisemi en sık eşzamanlı insülin uygulanan hastalarda gözlemlenmiştir. (^{160,163,165,166,168})

Vücut Ağırlığında Artış

Tiazolidindionlarla tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığında artış olması beklenmektedir bununla birlikte, veriler bunun glisemi kontrolünde azalmayla bağlantılı olmadığını düşündürmektedir (164) .Günde 15, 30 ve 45 mg pioglitazon tedavisi uygulanan hastalarda ortalama vücut ağırlığında artışın dozla ilişkili olduğu sanılmaktadır; bu artış, monoterapi çalışmalarında 0.3-3.6 kg, diğer diyabet ilaçlarıyla kombinasyon çalışmaları nda ise 0.9-5.5 kg olarak saptanmıştır. Bunun tersine, tek başına ya da diğer ilaçlarla kombinasyon halinde plasebo uygulanan hastalarda ortalama vücut ağırlığında 0-1.9 kg azalma bildirilmiştir.

Ödem

Monoterapi olarak(149 151 153 156157 150 163 167 168) ya da diğer ilaçlardan⁽¹⁷¹⁾ metformin,¹⁶¹ bir sülfonilüre,⁽¹⁶⁶¹⁶⁸¹⁶⁵⁾ repaglinid (171) ya da insülinle⁽¹⁶⁰⁾ kombinasyon halinde pioglitazon uygulanan hastalarda merkezi ve periferik ödem gözlemlenmiştir. Reçeteleme bilgilerine göre, monoterapi çalışmalarının bir araya getirilmiş sonuçlarının betimleyici bir analizinde, pioglitazon uygulanan hastaların %4.8'inde, plasebo uygulanan hastaların ise % 1.2' sinde ödem bildirilmiştir(126). PROactive çalışmasında (171) pioglitazon grubundaki hastaların %21 'inde, plasebo grubundaki hastaların ise %13.0'ında kalp yetersizliği gelişmeksizin ödem görülmüştür.

Konjestif Kalp Yetersizliği

Tiazolidindionlarla ilgili kaygılardan biri, sıvı retansiyonunun kalp yetersizliğine yol açma ya da bu hastalığı alevlendirme olasılığıdır.⁽⁸⁾ PROactive çalışmasında¹⁷¹ pioglitazon uygulananlarda kalp yetersizliği tanısı (% 11) plasebodan (%8) anlamlı ölçüde (p <0.0001) daha sık konulmuştur; bununla birlikte, her iki tedavi grubundada ölümcül kalp yetersizliği prevalansı benzer düzeydedir.(%1)

Hepatotoksisite

Troglitazondan farklı olarak, pioglitazon çok seyrek olarak ilaca bağlı hepatotoksisite ve ALT düzeylerinde artış ile bağlantılandırılmıştır. ABD'deki klinik çalışmalarda pioglitazon uygulanan toplam 4780 hasta arasında ALT düzeyleri NÜS değerlerinin >3 katına çıkan hasta sayısı 14'tür (%0.30) ⁽¹²⁶⁾.Pioglitazon tedavisi sırasında, yakın zamanda bir ölüm vakası da dahil olmak üzere karaciğer hasarı gelişen hastalar (172 176) bildirilmiştir;⁽¹⁷⁴⁾ ancak doğrudan bir nedensel ilişki ortaya konulamamıştır. PROactive çalışmasında akut karaciğer toksisitesi vakası görülmemiş ve medyan ALT değerlerinde pioglitazon uygulanan kişilerde hafif bir düşme (-%5), plasebo uygulananlarda ise artış (+%8) bildirilmiştir. Pioglitazon uygulanan 20 ve plasebo uygulanan 33 kişide ALT düzeylerinde NÜS değerlerinin >3 katı artışlar gözlemlenmiştir.

Pioglitazonu (n=1857) metformin (n=917) ya da glizoklad (n=939) ile karşılaştıran rasgele yöntemli çift kör, 1 yıllık dört çalışmanın bir araya getirilen verilerinin incelendiği betimleyici bir analizde,⁸² ortalama hepatik enzim düzeylerinde pioglitazonla %3-18 düşüş,

gliklazidle %3-13 düzeyinde hafif bir artış, metforminle ise -%12 ilâ +%2 değişme bildirilmiştir. Ayrıca, çalışmanın sonunda hepatik enzim düzeyleri normal yayılım aralığı içinde olan hasta oranı pioglitazon grubunda (>%87), metformin (>%80) ya da gliklazid (>%75) gruplarından daha fazladır (177).

Ayrıca, iki küçük (n= 18-20) çalışmanın verileri, alkolik olmayan steatohepatit bulunan hastalarda pioglitazonun hepatik yağ dokusunu azaltma ve hepatik histolojiyi olumlu etkileme yoluyla, karaciğer hasarına karşı koruma sağlıyor olabileceğini düşündürmektedir (178).

Doz ve Uygulama

ABD'de pioglitazon tip 2 diyabet hastalarında glisemi kontrolünde diyet ve egzersiz yardımcı tedavi olarak monoterapi şeklinde, diyet ve egzersiz artı monoterapinin yeterli olmadığı durumlarda ise sülfonilüre, metformin ya da insülinle kombinasyon halinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (126).

TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA PİOGLİTAZONUN YERİ

UKPDS diyetle ,egzersizle ve farmakolojik girişimin daha yüksek eşik kan şekeri değerlerinde başlatılmasıyla karşılaştırıldığında erken farmakoterapotik yaklaşımlar da dahil olmak üzere yoğun kan şekeri kontrolü uygulandığında diabetle ilişkil komplikasyonların azaltıldığını ya da geciktirildiğini ortaya koymuştur (179) .Glisemi kontrolündeki düzelmeleri nefropati retinopati ve nöropati sıklığında ve tip 2 diabetin uzun dönemli mikrovasküler komplikasyonlarında devam eden azalmayla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (179-181) .

Dolayısıyla tip 2 diabet tedavisinde mümkün olduğunca erken bir aşamada stabil normoglisemiye erişmek hedeflenmelidir. Geleneksel terapötik stratejiler insüline duyarlılığı artırmakta ve kardiovasküler risk faktörlerini azaltmaktadır. ancak çoğu zaman bu rejimlere uyum düzeyi düşük olmaktadır (182).Ayrıca tip 2 diabet ilerleyici bir hastalıktır.(pankreataki beta hücresi işlevinde yılda %4-5 azalma) (179-181) ve sonunda hastaların çoğuna glukoz düzeyini düşüren ilaçların verilmesi gerekeceği bilinmektedir.

Tip 2 Diabet tedavisiyle ilgil güncel ABD (183) ve Avrupa (184) kılavuzlarında hastalığın erken evrelerinde yaşam biçimi değişiklikler ardından monoterapi, hastalık ilerledikçe kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Bununla birlikte Tip 2 Diabet hastalarının çoğunda endojen insülin üretimin azalmasına ve insülin direncinin giderek insülin

enkeksiyonları gerekli olmaktadır (185). Tip 2 Diabette farmakolojik girişimin gerekli olduğundan itibaren tedavide pioglitazonun bir rolü olabilir ve bu rol kronik hastalık tedavis sürecini kapsayabilir.

İyi tasarlanmış tip 2 diabet klinik çalışmalarında dah önce tedavi uygulanmamış ve uygulanmış hastalarda pioglitazon monoterapisiyle plaseboya göre anlamlı ölçüde daha iyi antihiperglisemik etkiler sağlanmıştır. Pioglitazon rosiglitazon ve metforminle benzer düzeyde glisemi kontrolü sağlamaktadır. Etkinliği akarbozda daha fazladır ve uzun dönemde gliclazidden daha etkindir. Daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda glisemi parametrelerinde dah önce oral antihiperglisemik ilaç kullanmış hastalara göre daha fazla azalma gözlemlenmiştir. Pioglitazonun etki mekanizması metformin sülfonilüreler repaglinid ve insülinin tamamlayıcı niteliktedir. Ve bu ilaçlara uygulanan monoterapiye yardımcı ilaç olarak kullanıldığında glisemik kontrolün sürdürülmesi yada düzeltilmesini sağlamakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır, etkinliği akarbozdan fazladır, ve uzun dönemde gliclaziden daha etkilidir.

Pioglitazonun etki mekanizması metformin, sülfonilüreler repaglinid ve insülini tamamlayıcı niteliktedir ve bu ilaçlarla uygulanan monoterapiye yardımcı ilaç kullanıldığında glisemi kontrolünün sürdürülmesini yada düzeltilmesini sağlamakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır.

Uzun süreli pioglitazon tedavisinin beta hücresi yetersiliği yavaşlatıcı bir etkisini olabileceğini düşündüren bazı kanıtlar bulunmaktadır (186). Uzun dönem de pioglitazonun gliclazid ile karşılaştırıldığı bir çalışmada pioglitazon verilen hastalara HOMA-S ile ölçülen insülin duyarlılığı ve açlık kan şekeri düzeylerindeki düşüş 2 yıl boyunca tutarlı biçimde daha fazla olmuştur. ve açlık kan şekeri düzeylerindeki azalma pioglitazon metformin kombinasyonundada gözlemlenmiştir. AKŞ düzeylerindeki değişikliklerin insülin duyarlılığındaki düzelmeyi mi, glisemik duyarlılığındaki düzelmeyi mi, glisemik uyarının düşük olmasını mı, yoksa beta hücresi işlevindeki bozulmayı mı yansıttığı kesin olarak belli değildir; ancak HOMA-B ile beta hücresi işlevi ölçümleri, pioglitazon uygulanan kişilerde 2 yıl boyunca devam eden bir düzelme olduğunu göstermiştir (169) . İki yıllık çalışma dönemi boyunca gliklazid grubundaki HOMA-B skoru pioglitazon grubundan daha yüksek olmaya devam etse de, gliklazid uygulanan hastalarda başlangıçta sağlanan düzelmenin ardından kararlı bir gerileme gözlemlenmiştir .

Pioglitazon tedavisinde glisemi ve lipid parametrelerindeki düzeltilmeler umut verici nitelikte olsa da, esas olarak bunlar tip 2 diyabetteki mikrovasküler ve makro-vasküler komplikasyonların azalmasıyla ilgili gösterge niteliğindeki son noktalardan ibarettir. Bu açıdan, PRO-active (171) çalışmasının sonuçları biraz daha umut vericidir; bu çalışmada pioglitazonla ikincil bileşik son nokta (bütün nedenlere bağlı mortalite, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme riski) açısından plaseboya göre daha fazla azalma sağlanmıştır; ancak birincil bileşik son nokta açısından bir avantaj gözlemlenmediği için bu sonuç ihtiyatlı yorumlanmalıdır .

Pioglitazon çalışmalarımda ödem ve konjestif kalp yetersizliğinde artış gözlemlenmiştir. Genel olarak tiazolidinedionlarda ödem konusundaki kaygılar nedeniyle, FDA, bunların ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılması konusunda bir ön uyarı yayımlamıştır.⁽¹⁸⁷⁾ yetersizliği nedeniyle hastaneye yeniden yatırılma riski biraz daha yüksektir (RO 1.06 %95 GA 1.00, 1.12); ancak pioglitazon ve rosiglitazonun pazara sunulduğu ve troglitazonun pazardan çekildiği zaman dilimiyle (2000-2001) sınırlı bir alt analizde bunun anlamlılık düzeyine ulaşmadığı belirlenmiştir (RO 1.06 %95 GA 0.98, 1.15). Ayrıca, monoterapiye başlayan 23440 tip 2 diyabet hastasını kapsayan yeni bir geriye dönük kohort analizinde,(101) pioglitazon verilen hastalarda (n=3356) konjestif kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılma insidansında anlamlı bir artış saptanmamıştır (RO 1.28 %95 GA 0.85, 1.92).

Tiazolidindionların tolerabilite profilleri diğer antihiperlipidemik ilaç sınıflarından farklıdır; bu da diğer ilaçlarla ilgili tolerans sorunları olan hastalarda bu ilaçların kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Örneğin, metfor-minden farklı olarak pioglitazon böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda monoterapi olarak kullanılabilir. ¹²⁶Ayrıca, pioglitazonun ilaç etkileşim profili olumludur ve bu ilacın tip 2 diyabet hastalarında kullanılma olasılığı yüksek olan başka birçok ilaçla eşzamanlı kullanılmasına olanak sağlamaktadır .

Pioglitazon ile yapılan klinik çalışmalarda ciddi bir hepatotoksisite bildirilmemiştir(188-189) ve genellikle pioglitazon uygulanan kişilerde saptanan ALT düzeyleri, karşılaştırıldığı plasebo ya da aktif ilaç gruplarıyla benzer ya da daha iyidir . Az sayıda geri dönüşlü karaciğer hasarı (172-173-175-176) ve bir ölüm vakası bildirilmiştir; bununla birlikte, nedensel bir ilişki ortaya konulamamıştır. ¹²⁶ Güncel klinik kanıtlar daha yeni tiazolidindionlarda troglitazondaki hepatotoksik özelliklerin bulunmadığını düşündürmektedir Sonuç olarak, pioglitazon genellikle iyi tolere edilmektedir, beklenen en yaygın istenmeyen olaylar vücut ağırlığında artış

ve ödemdir ve pioglitazonla diğer ilaçlar arasında bilinen herhangi bir ilaç etkileşimi yoktur. Tip 2 diabetes mellituslu hastalar kapsayan klinik çalışmalarda, pioglitazonun monoterapi olarak ya da met-formin, repaglinid, insülin ya da bir sülfonilüreyle birlikte uygulanması glisemi kontrolü ve serum lipid profillerinde uzun ve kısa süreli düzelmelere yol açmıştır. Pioglitazon kardiyovasküler ve arteriyosklerozla ilgili risk ölçümlerinin azalmasında da etkili olmuştur. Dolayısıyla, pioglitazon tip 2 diyabet hastaları için etkili bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

MATERYEL METOD

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet polikliniğine başvuran yeni tesbit diyabeti veya komplikasyonsuz tip 2 diyabeti mevcut olan 50 olgu (25 kadın, 25 erkek) dahil edildi.. Hastalara 3 ay boyunca pioglitazon 30 mg 1x1 ve metformin 850 mg 2x1 tedavisi uygulandı.Çalışmadaki Amaç pioglitazon tedavsinin kemik yapım yıkım markerları üzerine olan etkisini belirlemektir.Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalara kemik dansitometri inceleme uygulandı.Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1-Ostoporoz tedavisi alıyor olmak
- 2-Kemik dansitometri incelemede osteopeni ,osteoporoz saptanmış olması
- 3-Hipotroidi
- 4-Hipertroidi
- 5-Steroid tedavisi ,thiazid diüretik ,antikoagulan ,LH-RH agonisti tedavisi alanlar
- 6- Cushing sendromu,
- 7- Primer hiperparatiroidi,
- 8- Renal yetmezlik,
- 9- Karaciğer hastalığı,
- 10-D vitamin yetersizliği
- 11-Çölyak hastalığı
- 12-Geçirilmiş Gastrektomi operasyonu
- 13-Metformin yada pioglitazon tedavsi açısından kontrendike durumlar

Hastalar diyabet süresi, ailede DM varlığı, menopoz, ilaç kullanımı açısından sorgulandı. HgA1c (glikolize hg Tosoh Corporation Automated Glycohemoglobin cihazı ile Tosoh firmasının HgA1c kiti kullanılarak High performance Liquid chromatography (HPLC) yöntemi), C peptid, trigliserid, total kolesterol (Beckman Coulter Synchron LX cihazında)Beckman Coulter kitleri ile) LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), total protein, albümin, alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P),Tiroid stimulan hormon

(TSH), serbest T4, (sT4),osteokalsin(ROCHE etecys -2010 cihazı chemiluminesence yöntemi), betacrosslaps (ROCHE etecys -2010 cihazı chemiluminesence yöntemi), idrar dihidroksiprilidolin(DPC immalite 2000 chemiluminesence) , kalsitonin,24 saatlik idrarda Ca, fosfor, mikroalbumin tam idrar analizi tetkikleri yapıldı.

Kan örnekleri 12 saatlik açlık periyodu sonrasında sabah saatlerinde alındı. Hipo/hipertroidi saptanan olgular çalışmadan dışlandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg) / boy²(m) formülü ile hesaplandı.

Diabetik komplikasyonları (retinopati, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, nefropati) varlığında hastalar çalışmaya alınmadı. Nöropati tanısına fizik muayene ile karar verildi. Diyabet kontrol düzeyi HbA1c seviyesiyle belirlendi.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY; g/cm²) DEXA yöntemi ile Lunar-DPX 2000 teknolojisi kullanılarak ölçüldü. Her hastanın lomber bölgeden antero-posterior (L2-L4'ten) ve sol femoral bölgeden (boyun,trokanter ve total kalça) ölçüm yapıldı. Osteoporoz ve osteopeni tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri esas alındı. Femoral ölçüm bölgelerinin herhangi birinde kemik kaybı “femoral kemik kaybı(FKK)” olarak belirlendi. Lomber veya Femoral bölgelerin herhangi birinde kemik kaybı olması durumu “total kemik kaybı (TKK)” olarak tanımlandı Kemik mineral dansitometride osteopeni yada osteoporozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

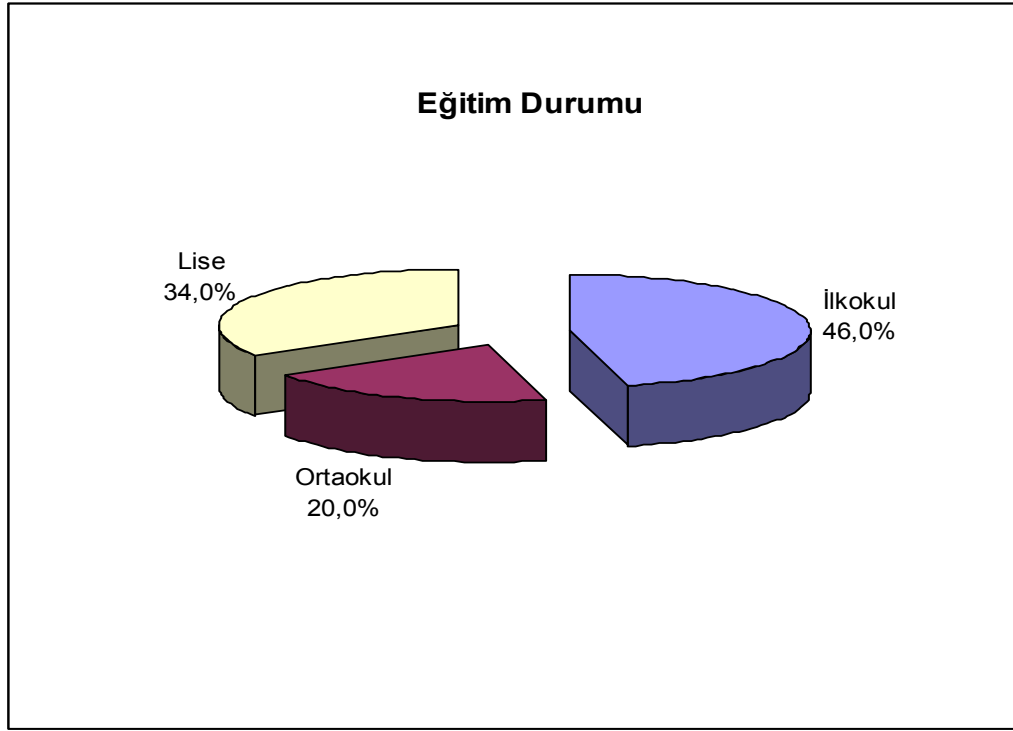
BULGULAR

Çalışma Temmuz 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Servisinde toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 33 ile 62 arasında değişmekte olup ortalama yaş 48,44±6,40'dır. Olguların %50'si kadın; %50'si erkektir.

Tablo 1: Çalışmaya alınan olguların demografik özelliklerinin dağılımı

		Min - Max	Ort±SD
Yaş (yıl)		33 - 62	48,44±6,4
Diyabet Süresi (ay)		1- 192	43,5±45,5
		n	%
Cinsiyet	Kadın	25	50,0
	Erkek	25	50,0
Eğitim	İlkokul	23	46,0
	Ortaokul	10	20,0
	Lise	17	34,0
Sigara	Var	16	32,0
	Yok	34	68,0
Alkol	Var	-	-
	Yok	50	100,0

Olguların diyabet süresi 1 ay 192 ay arasında olup 43,5±45,5 aydır. Eğitim durumlarına göre incelediğimizde; % 45'si ilkokul; %20'si ortaokul ve % 34'ü lise mezunudur. Sigara kullanım oranı % 32 dir; alkol kullanan olgu yoktur.



Şekil 1: Eğitim durumuna göre dağılımlar

Tablo 2: Olguların başlangıç ve 3.ay kilo ve BMI düzeyleri değerlendirmesi

	Başlangıç	3. Ay	Test değ;
	Ort±SD	Ort±SD	p
Kilo (kg)	80,64±11,96	80,20±11,62	t: 1,151; p: 0,256
BMI	30,66±5,27	30,58±5,05	t: 0,487; p: 0,629

t: Paired samples t test

Olguların başlangıçtaki kiloları 80,64'den 3.ayda 80,20'ye düşmektedir; bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Olguların başlangıçtaki BMI düzeyleri 30,66'dan 3.ayda 30,58'e düşmektedir; bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 3: Olguların başlangıç ve 3.ay biyokimyasal parametrelerinin değeriendirilmesi

	Başlangıç	3. Ay	Test değ;
	Ort±SD	Ort±SD	p
HbA1c%	8,37±1,28	6,98±1,01	t: 6,183; p: 0,001**
Cpeptid (ng/ml)	3,33±1,28	2,44±1,07	t: 5,908; p:0,001**
İnsülin(IU)	12,69±9,87	9,09±6,77	t: 6,183; p:0,003**
Glukoz (mg/dl)	192,06±48,95	144,32±40,96	t: 5,402; p:0,001**
Kolesterol (mg/dl)	199,76±36,29	187,60±32,96	t: 2,113; p:0,040*
LDL (mg/dl)	117,46±34,02	105,35±31,45	t: 2,231; p:0,030*
HDL (mg/dl)	46,78±14,49	49,06±16,44	t: 1,740; p:0,088
TG (mg/dl)	203,02±179,63 (162,5)	164,54±121,86 (139,5)	Z: 1,945; p:0,050*
Üre (mg/dl)	28,91±7,15	31,34±8,68	t: 2,138; p:0,038*
Kreatinin (mg/dl)	0,78±0,13	0,80±0,14	t: 1,649; p:0,106

t: Paired Samples t test

Z: Wilcoxon sing Rank test

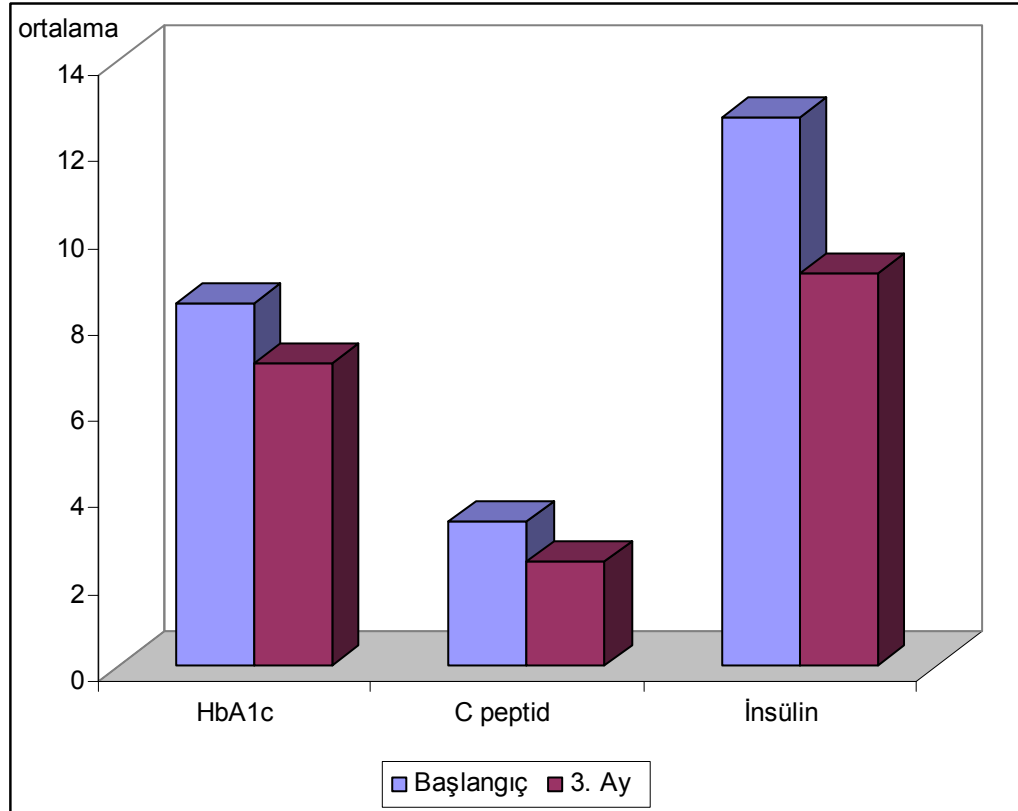
* p<0.05

** p<0.01

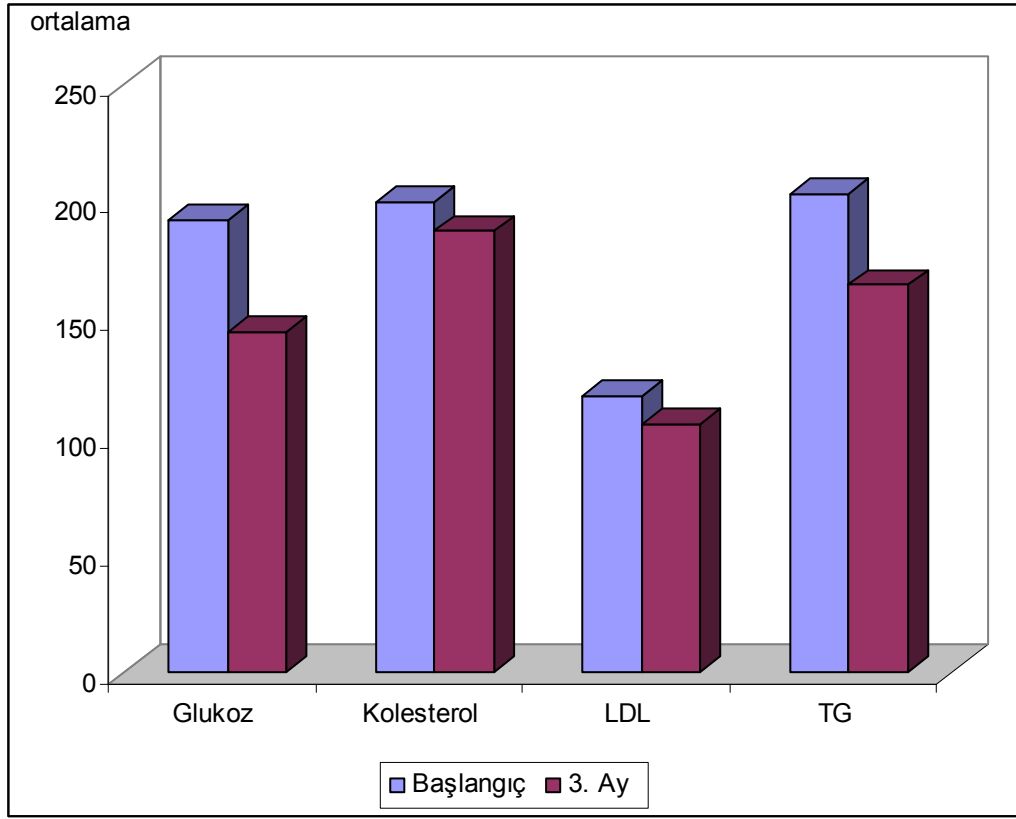
HbA1c düzeylerinin başlangıca göre 3.ayda görülen düşüşleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$); C peptid düzeylerinde de başlangıca göre 3.ayda görülen düşüş ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

İnsülin ve Glukoz ölçümlerinin başlangıca göre 3.aydaki düşüşleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

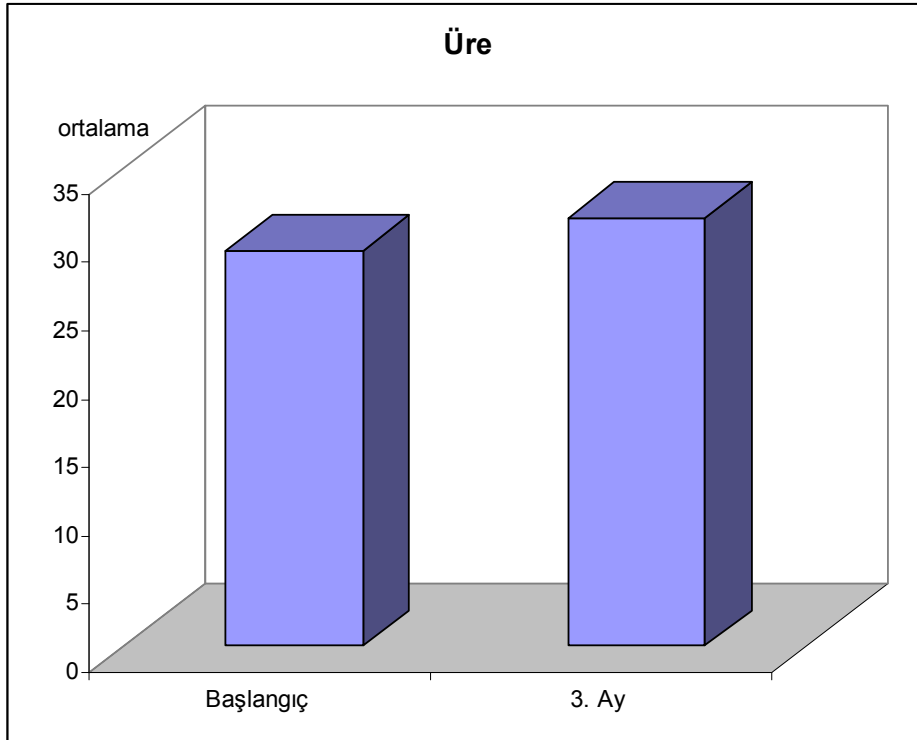
Kolesterol düzeyleri başlangıca göre 3.ayda bir miktar düşüş göstermiştir bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). LDL ölçümlerinde görülen düşüş de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$); HDL de başlangıca göre 3.ayda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$). Trigliserit düzeyleri başlangıca göre istatistik olarak sınırda bir anlamlı düşüş göstermektedir ($p<0,05$); Üre düzeylerinde ise başlangıca göre 3.ayda anlamlı yükseliş vardır ($p<0,05$); Kreatinin ölçümleri başlangıca göre 3.ayda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 2: HbA1c, C peptid ve insülin parametrelerinin başlangıç ve 3.ay ortalama değerleri



Şekil 3: Glukoz, kolesterol, LDL ve TG düzeylerinin dağılımı



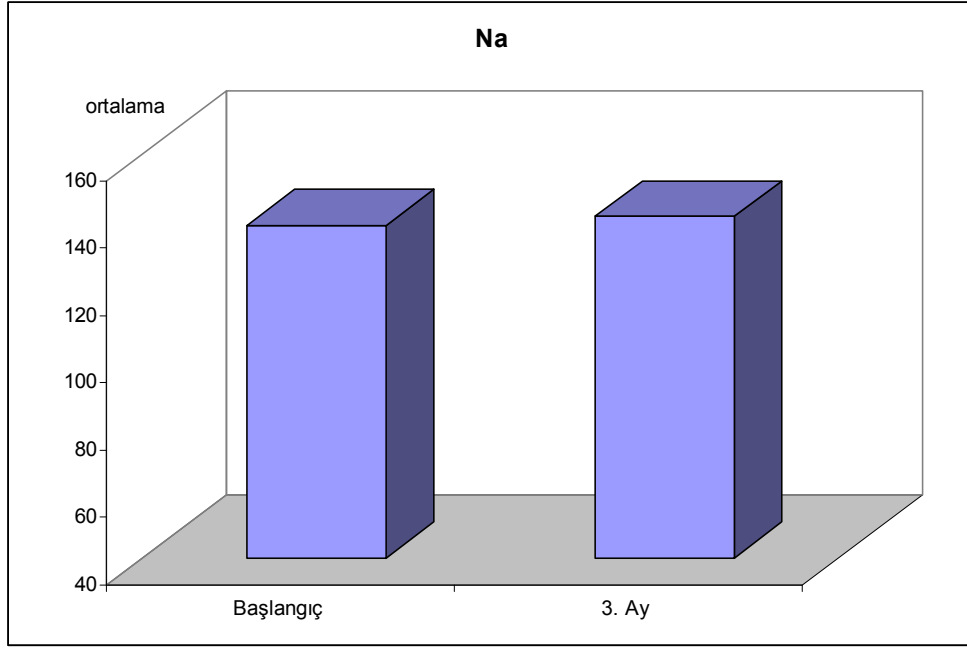
Şekil 4: Üre ölçümlerinin dağılımı

Tablo 4:

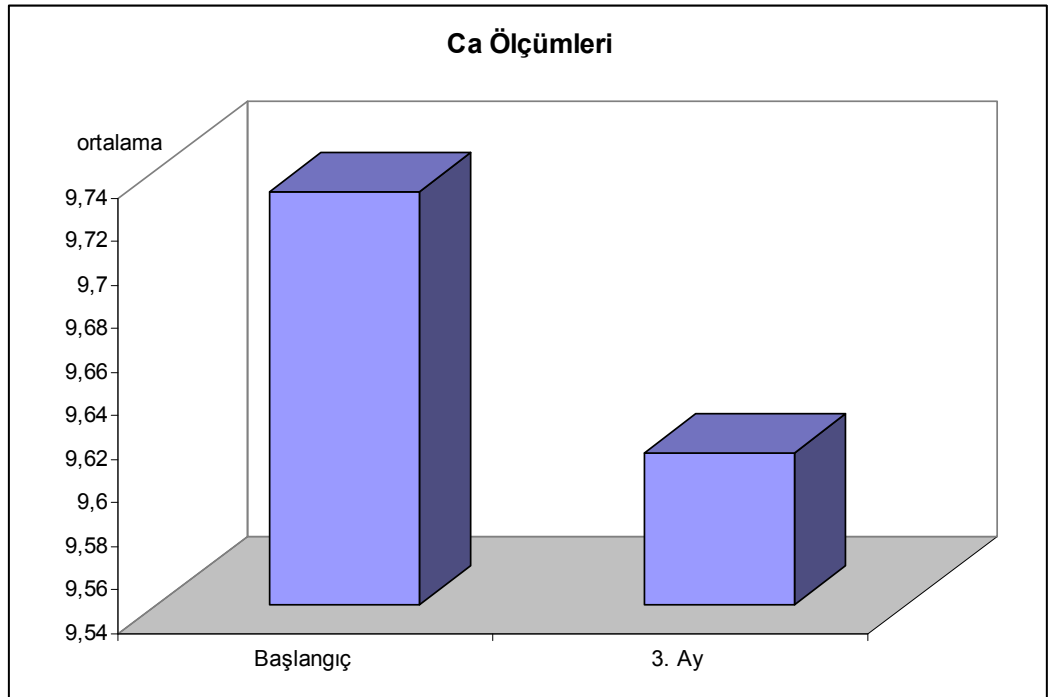
	Başlangıç Ort±SD	3. Ay Ort±SD	Test değ: p
Na (mmol/l)	138,95±2,23	141,39±2,68	t: 6,872; p:0,001**
K (mmol/l)	4,57±0,38	4,65±0,42	t: 1,441; p:0,156
Ca (mg/dl)	9,73±0,40	9,61±0,34	t: 2,429; p:0,019*
P (mg/dl)	3,71±0,62	3,71±0,56	t: 0,067; p:0,947
MALB (mg/dl)	29,68±94,00 (10,85)	23,64±57,72 (11,40)	Z:0,565 p:0,572
t: Paired Samples t test Z: Wilcoxon sing Rank test * p<0.05 **			

p<0.01

Başlangıca göre 3.ayda Na ölçümlerinde görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01); K, P ve MALB ölçümlerinde başlangıca göre 3.ay da anlamlı bir değişim gözlenmemektedir (p>0,05). Ca değerleri yine başlangıca göre 3.ayda anlamlı düzeyde değişim göstermektedir (p<0,05).



Şekil 5: Na ölçümlerinin başlangıç ve 3. ay ölçümlerinin dağılımı



Şekil 6: Ca ölçümlerinin başlangıç ve 3. ay ölçümlerinin dağılımı

Tablo 5: Karaciğer fonksiyon testlerinin başlangıca göre 3.ay değerlendirmeleri

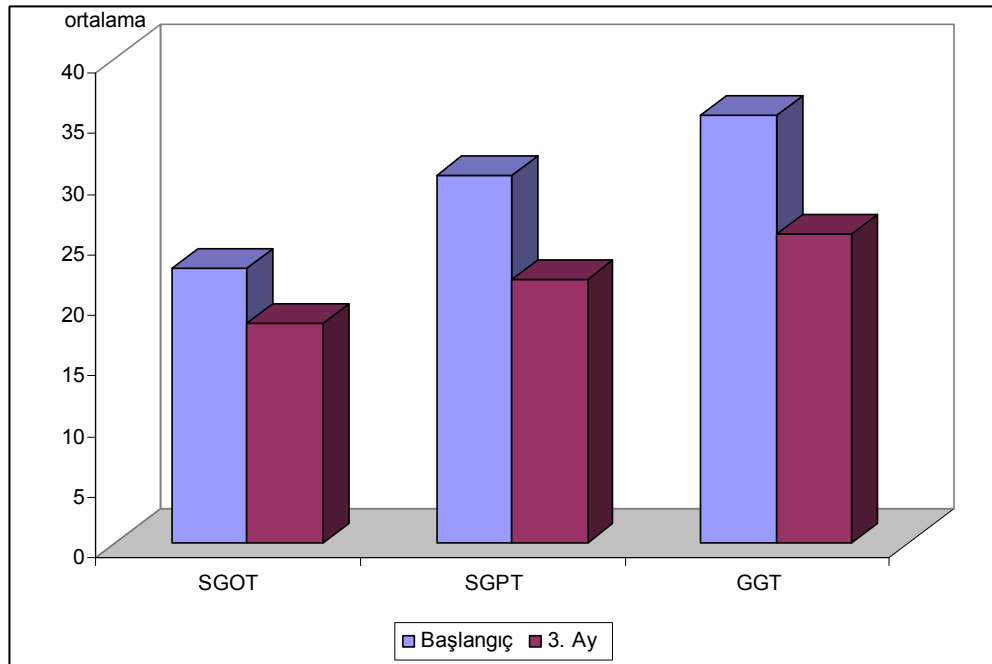
	Başlangıç Ort±SD	3. Ay Ort±SD	Test değ: p
SGOT (U/L)	22,64±10,54	18,08±5,61	t: 3,358; p:0,002**
SGPT (U/L)	30,38±15,87	21,78±8,80	t: 4,762; p:0,001**
GGT (U/L)	35,34±27,46	25,48±17,05	t: 3,875; p:0,001**
Mg	1,87±0,20	1,91±0,20	t: 1,712; p:0,093

t: Paired Samples t test

** p<0.01

SGOT ve SGPT ölçümleri başlangıca göre 3.ayda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüş göstermektedir (p<0,01).

GGT düzeyleri de başlangıç ölçümlerine göre 3.ayda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüş göstermektedir (p<0,01); Mg düzeylerinde başlangıca göre 3.ayda anlamlı değişim gözlenmemiştir (p>0,05).



Şekil 7: SGOT; SGPT ve GGT ölçümlerinin başlangıç ve 3.ay ölçümlerinin dağılımı

Tablo 6: Kemik Yapım markerlarının değ erlendirmesi

	Başlangıç	3. Ay	Test değ�;
	Ort±SD	Ort±SD	p
<i>Tüm Olgular</i>			
ALP (U/L)	83,16±28,26	69,75±20,31	t: 4,280; p:0,001**
Osteokalsin (ng/ml)	13,96±5,66	13,90±4,64	t: 0,079; p:0,938
Kalsitonin (pg/ml)	3,07±2,43	3,29±2,33	t: 1,259; p:0,214
<i>Kadın olgular</i>			
ALP (U/L)	77,83±23,44	68,87±20,13	t: 2,437; p:0,023*
Osteokalsin (ng/ml)	14,17±7,08	12,97±4,38	t: 0,838; p:0,410
Kalsitonin (pg/ml)	2,25±0,85	2,38±0,97	t: 1,471; p:0,154
<i>Erkek olgular</i>			
ALP (U/L)	88,28±31,85	70,60±20,86	t: 3,573; p:0,002**
Osteokalsin (ng/ml)	13,75±3,91	14,83±4,79	t: 1,633; p:0,116
Kalsitonin (pg/ml)	3,89±3,15	4,20±2,89	t: 0,908; p:0,373

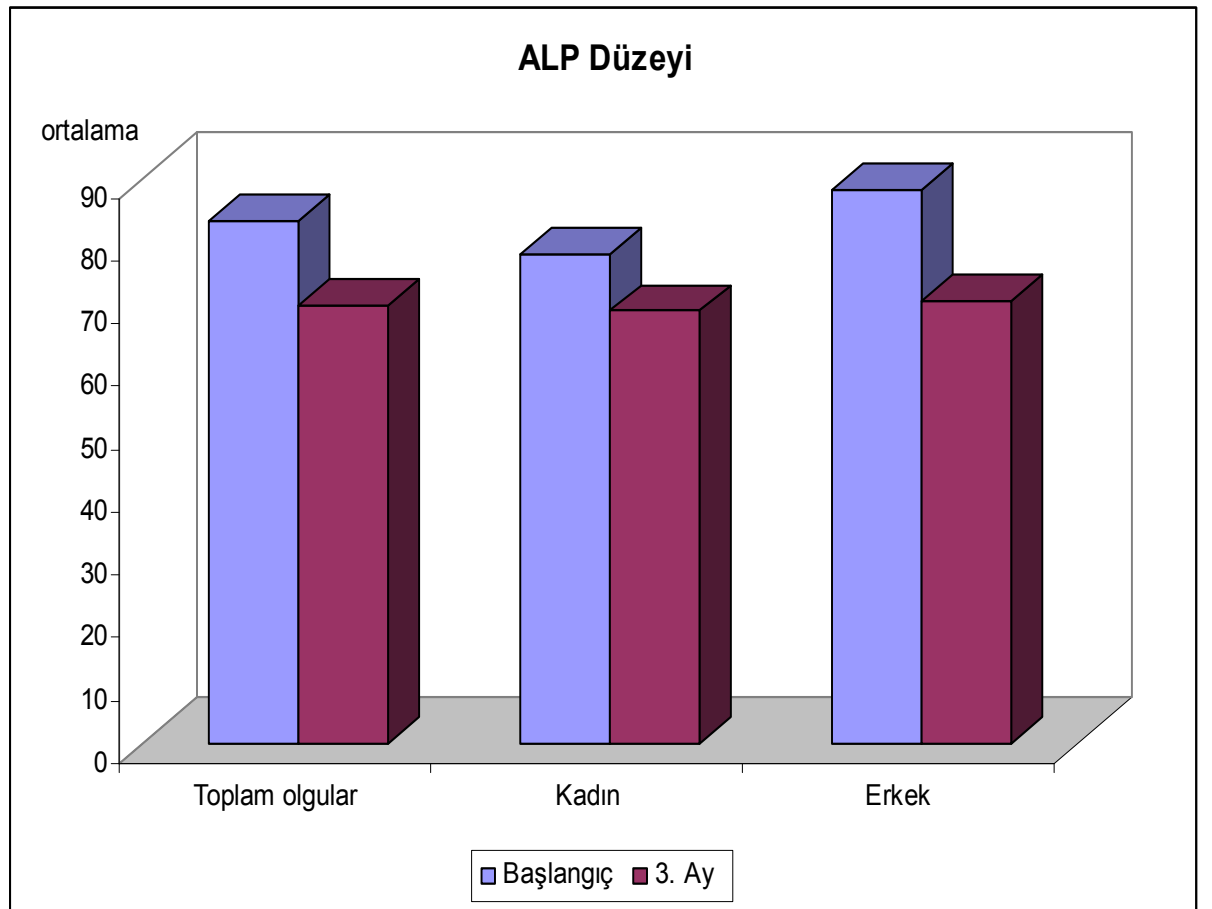
t: Paired Samples t test

** p<0.01

Tüm olgularda; ALP ölçümlerinde ba langı a göre 3.ayda görülen düğüme yönündeki değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken (p<0,01); Osteokalsin ve Kalsitonin ölçümlerinde ba langı a göre 3.ayda anlamlı değişim görülmemektedir (p>0,05).

Kadın olgularda; ALP ölçümlerinde başlangıca göre 3.ayda görülen düşme yönündeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$); Osteokalsin ve Kalsitonin ölçümlerinde başlangıca göre 3.ayda anlamlı değişim görülmemektedir ($p>0,05$).

Erkek olgularda ise; ALP ölçümlerinde başlangıca göre 3.ayda görülen düşme yönündeki değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken ($p<0,01$); Osteokalsin ve Kalsitonin ölçümlerinde başlangıca göre 3.ayda anlamlı değişim görülmemektedir ($p>0,05$).



Şekil 8: ALP düzeylerinin tüm olgularda ve kadın ve erkeklerdeki dağılımı

Tablo 7: Kemik yıkım markerlarının değeriendirilmesi

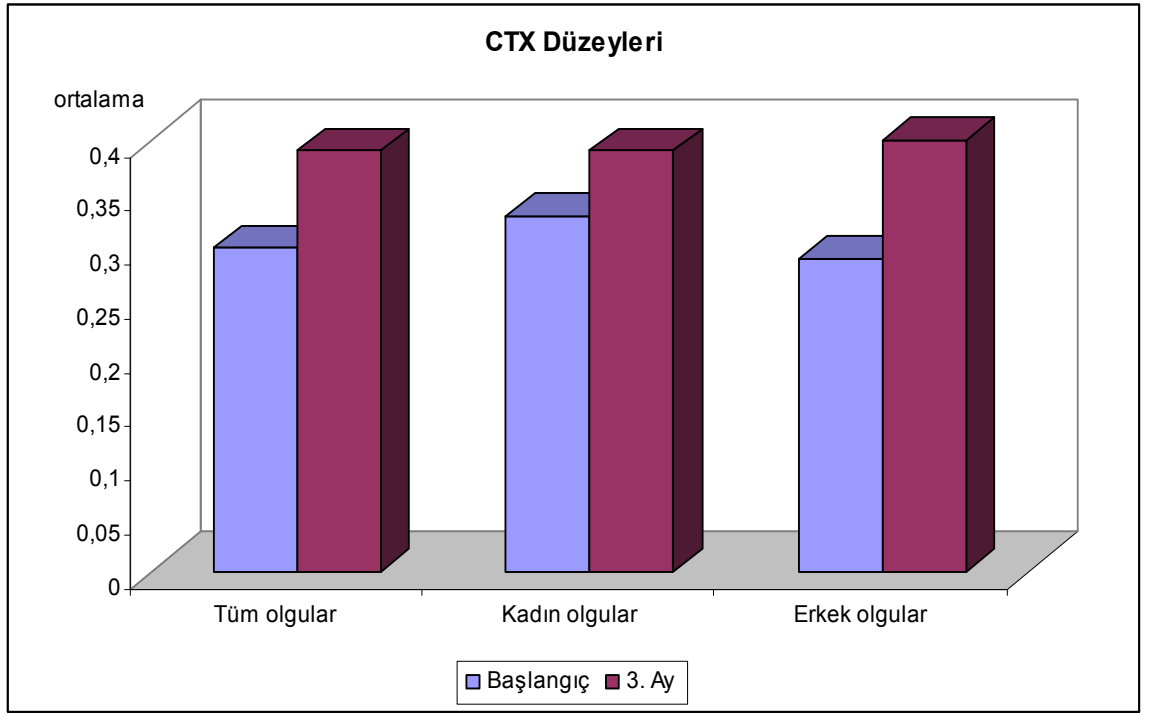
	Başlangıç Ort±SD	3. Ay Ort±SD	Test değ: p
<i>Tüm olgularda</i>			
CTX (ng/ml)	0,30±0,16	0,39±0,29	t: 3,015; p:0,004**
DPD (mg/dl)	131,16±82,66	137,22±69,82	t: 0,636; p:0,528
<i>Kadın olgularda</i>			
CTX (ng/ml)	0,33±0,15	0,39±0,19	t: 2,133; p:0,044*
DPD (mg/dl)	104,82±47,23	129,74±54,69	t: 2,825; p:0,009**
<i>Erkek olgularda</i>			
CTX (ng/ml)	0,29±0,17	0,40±0,37	t: 2,289; p:0,031*
DPD (mg/dl)	157,51±101,35	144,71±82,73	t: 0,789; p:0,438

t: Paired Samples t test ** p<0.01

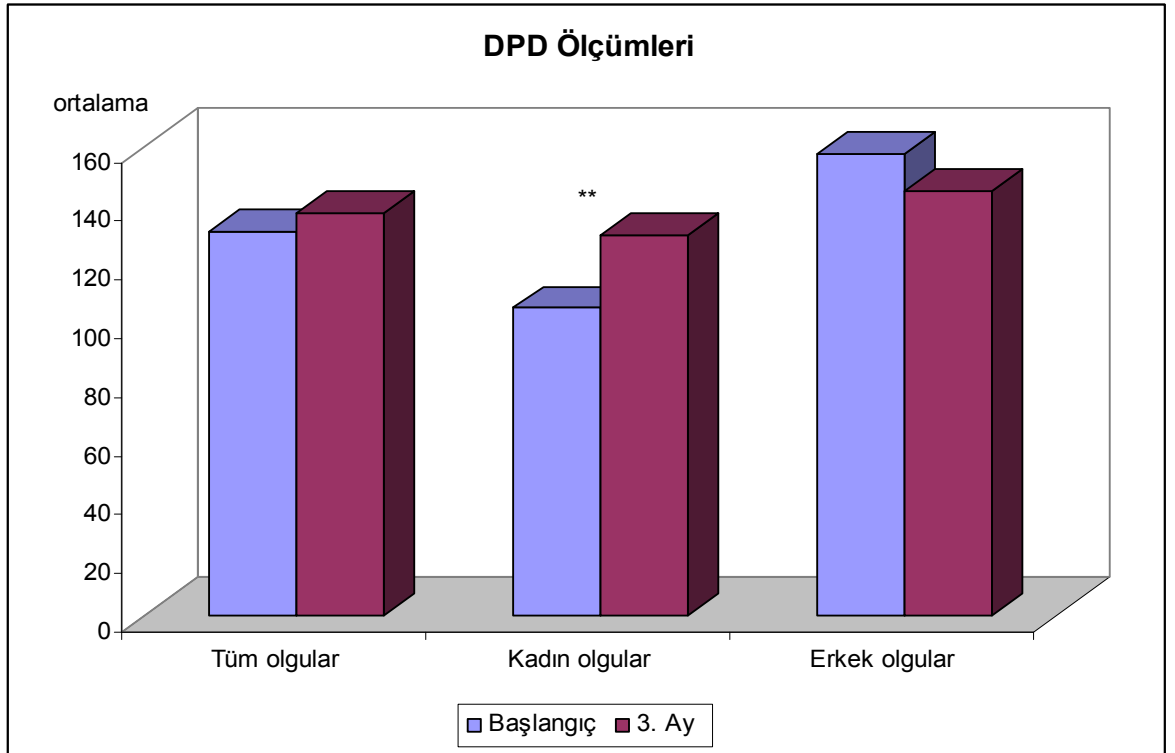
Tüm olgularda; CTX ölçümlerinde; başlangıca göre 3 ayda görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken (p<0,01); DPD ölçümlerinin başlangıca göre 3.ay ölçümlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir (p>0,05).

Kadın olgularda; CTX ölçümlerinde; başlangıca göre 3 ayda görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05); DPD ölçümleri de başlangıca göre 3.ayda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yükseliş göstermektedir (p<0,01).

Erkek olgularda; başlangıca göre 3 ayda görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0,05); DPD ölçümleri de başlangıca göre 3.ayda anlamlı değişim gözlenmemiştir (p>0,05).



Şekil 9: CTX ölçümlerinin dağılımı



Şekil 10: DPD Ölçümlerinin dağılımı

Tablo 8: Tiroid fonksiyon testlerinin başlangıca göre 3.ay değerlendirmeleri

	Başlangıç	3. Ay	Test değ;
	Ort±SD	Ort±SD	p
TSH (ng/dl)	2,08±1,46	1,88±0,81	t: 1,081; p:0,285
FT3 (pg/ml)	3,09±0,44	3,01±0,35	t: 1,346; p:0,184
FT4 (ng/dl)	1,27±0,19	1,26±0,20	t: 0,173; p:0,863
TT3 (ng/ml)	1,16±0,15	1,17±0,17	t: 0,392; p:0,697
TT4 (mg/dl)	9,00±1,28	9,03±1,40	t: 0,207; p:0,837

t: Paired Samples t test

Tiroid fonksiyon testlerinden TSH, FT3, FT4, TT3 ve TT4 ölçümlerinde başlangıca göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemektedir (p>0,05).

Tablo 9: AntiTPO ve antiTG ölçümlerinin başlangıca göre 3.ay değerlendirmeleri

	Başlangıç	3. Ay	Test değ;
	Ort±SD	Ort±SD	p
AntiTPO (IU/mL)	13,87±13,24 (10,0)	14,37±14,60 (10,0)	Z: 0,860; p:0,390
AntiTG (IU/ml)	22,45±10,51 (20,0)	22,62±12,42 (20,0)	z: 0,078; p:0,937

Z: Wilcoxon sing Rank test

AntiTPO ve antiTg ölçümlerinde başlangıca göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemektedir (p>0,05).

Tablo 10: 24 Ca ve Fosfor ölçümlerinin başlangıca göre 3.ay değerlendirmeleri

	Başlangıç	3. Ay	Test değ;
	Ort±SD	Ort±SD	P
CA 24			t: 0,196;
(mg/gün)	252,92±141,80	256,32±153,89	p:0,845
FOSFOR24			t: 1,158;
(mg/gün)	770,94±327,02	821,38±292,27	p:0,253

t: Paired Samples t test

24.saat Ca ve fosfor ölçümlerinde başlangıca göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemektedir (p>0,05).

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frkeans, oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin başlangıca göre 3.ay ölçümlerinin karşılaştırmalarında Paired Samples t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Diabet ve osteoporoz toplum sağlığını ciddi etkileyen ve de yol açtığı sonuçlar açısından da ekonomik maliyeti oldukça yüksek olan 2 yaygın hastalıktır. Diabet ve osteoporoz arasında şimdiye dek yapılan sayısız çalışmalarda birbirleri ile ilişkiler de araştırılmıştır. Fakat diyabetik hastalarda uygulanan tedavi şeklinin KMD üzerine etkisini araştıran çalışmalar oldukça azdır.

Diyabetik hastalarda yapılan osteoporoz ve KMD değerlendirilmesine yönelik literatürde yer alan bazı çalışmaların sonucu incelendiğinde diyabet ve osteoporoz ilişkisinin çok netleşmediği ve farklı sonuçlar saptandığı gözlenmektedir. . Tabii ki bu ilişkileri araştırırken tip 1 ve Tip 2 diabeti farklı değerlendirmek gerekecektir. Diyabetik osteopeninin patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bazı faktörler üzerinde durulmaktadır. Bu faktörlerden bazıları Tip 1 DM’lu hastalardaki azalmış insülin seviyesi, azalmış IGF-1 (insulin growth factor-1) seviyesi, bazı sitokinler, hiperkalsiüri, renal fonksiyon bozukluğu, mikroanjyopati ve kronik inflamasyondur (190-191).

IGF-1, kemik için anabolik olmasına rağmen DM’da düşük olabilir(192).Yine inflamasyondaki bir artış ve ilişkili sitokinler de kemik turnoverini hızlandırmakta ve kemik kaybına yol açmaktadır(193-194).

Glukozüri ile ilişkili hiperkalsiüri de kemik kaybına yol açmaktadır (195-196). Özellikle yaşlı kadınlarda sıklıkla renal fonksiyonlardaki azalma KMD’ni negatif yönde etkilemektedir (197).Ayrıca DM’un mikrovasküler komplikasyonları sonucu azalmış kan akımı da kemik kaybı ve kırılganlığıyla ilişkili görünmektedir (198). Ancak bazı çalışmalarda DM olgularında kalsiyum dengesi ve D vitamini metabolizması bozukluğu ile hiçbir veri elde edilmemiş, kemik mineral kaybı ve kan şekeri regülasyonu arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır .Beslenme yaşam tarzı genetik farklılıklar osteoporoz patogenezinde yer alır.Bir çok vitamin kalsiyum ,magnezyum mangan fosfor silika ve çinko ,vitamin A,B6,B2 C,D,folik asit ,K vitamini ve esansiyel yağ asitleri gibi kemik yapısında önemli role sahiptir.Diyabetik hastalarda önemli bir problem olan bakteriel overgrowth kemik yapıdaki mikromimariyi azaltır.

Bakteriel overgrowth mevcut olan diyabetik hastalar sağlıklı kontrollere göre yaklaşık 2 kat kemik kaybı açısından risklidirler (241). Ancak bu durumun altında yatan mekanizma kesin olarak bilinmemekte kalsiyum malabsorbsiyonun başlıca sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Yine de eldeki çoğu veri diyabetik osteopenide kemik yapımı ve kemik döngü azalmasının, önemli iki patolojik özellik olduğunu destekler yöndedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar diyabetik osteopeninin altında yatan mekanizmanın azalmış osteoblast sayısı ve azalmış osteoid kalitesiyle ilişkili olabileceğini söylemektedir (199). Uzamış hipergliseminin yanısıra insülin azlığı ve IGF-1 azlığı osteoblast proliferasyonunu süprese etmektedir(200). Bununla birlikte diyabetik osteopeninin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca bu konuyla çelişen bazı çalışmalara da rastlanmıştır.

Yapılan çalışmalar Tip 2 DM'lu hastalarda kemik mineral dansitesinin (KMD) arttığı, Tip 1 DM'lu hastalarda ise (tüm çalışmalarda olmasa da çoğu çalışmada) KMD' nin azaldığı yönündedir. Bu durum Tip 1 DM'un başlangıcındaki hızlı kemik kaybına bağlı olabilir. Hastalık henüz ilerlemeden insülin tedavisinden bağımsız olarak KMD değerlerinde azalma saptanmaktadır. Tip 1 DM'lu hastalarda bu azalma sıklıkla osteopeni düzeyindedir (202).

Leidig-Bruckner G ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM'lu hastalarda KMD'nin ön kolda azaldığı, lomber omurga ve femurda non-diyabetiklerden farklı olmayarak azaldığı veya değişmediği, Tip 2 DM'lularda ise KMD'nin aynı kemik alanlarında arttığı, azaldığı ya da değişmediği yönündedir (203).

Tip 2 Diabet obezite ile ilişkili yağ dokusunda östrojen yapımının artışı ile kemik mineral dansitesini artırır (204). Diyabetik hastalarda uygulanan tedavi şeklinin KMD üzerine etkisini araştıran çalışmalar oldukça azdır. Jussi T.T. ve arkadaşlarının yaptığı 56 Tip 1, 68 Tip 2 hastayı kapsayan bir çalışmada insülin kullanan Tip 1 ve Tip 2 DM'lu hastalar ele alınmıştır. KMD, Tip 1 DM'lu hastalarda Tip 2 DM'lu hastalara göre düşük bulunmuştur. Ancak bu farkın tek başına insüline bağlı olmadığı düşünülmüştür. Çünkü her iki gruptaki hastalar insülin kullandığı halde Tip 1 DM'lu hastalarda KMD daha düşüktür (205).

Bir çalışmada (206)Tip 2 diabetli insülin kullanan kadınlarla gene diyabetik ancak tedavide sadece diet yapan iki grubun BMD si karşılaştırılmış her iki grubun BMD sinde anlamlı fark saptanmamış (207).Ancak bu çalışmanın dezavantajı hasta sayısının az olması ve

istatistik gücünün az olmasıdır. Son çalışmalar (208) tip 2 diabetik kadınların kalça kırığı açısından nondiabetik östrojen kullanan kadınlarla benzer olduğunu saptamıştır.

Campos Pastor MM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik retinopatili grupta osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığının retinopati görülmeyen gruba göre artmış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hastalara 7 yıl süre ile insülin tedavisi uygulanmış ve metabolik kontrol sağlanmıştır. Çalışmanın sonunda diyabetin kontrolü ve komplikasyonlarının azaltılmasıyla KMD'nin artacağı ve rezorbsiyonun azaltılabileceği bildirilmiştir (209). İyi metabolik kontrolün KMD azalmasını engellediğini belirtmişlerdir.

Tip 2 DM'lu hastalarda ise KMD değerleri artısından (210)sorumlu faktörler obezite, hiperinsülinemi, azalmış seks hormonlarını bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri, artmış östradiol ve testosteron düzeyleridir (211). Bu olguların çoğu obezdir. Obezite sonucunda testosteron yağ dokusunda östradiole, androstenedion da östrona dönüşmekte böylece osteoporoza karşı koruyucu rol oynamaktadırlar. Yine bu hastalardaki hiperinsülinemi, kemiklerde mitojenik ve anabolik etki gösterir. Ayrıca hiperinsülinizm varlığında serbest östradiol ve testosteron yükselir ve bunun sonucunda yaşa bağlı kemik kaybı azalır. Ayrıca artmış kilo da çoğu kırıkta koruyucu bir faktördür (212). Bununla birlikte Tip 2 DM'de artmış veya normal sınırlardaki KMD' ne rağmen kemik kırık riskinin bu hastalarda artmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum da iki yolla açıklanmıştır:

1) Diyabetik hastalar düşmeye çok meyillidirler, bu nedenle kazalara çok sık sebep olurlar ve böylece kırık riski artar. 2) DM zayıf kemik kalitesiyle ilişkilidir (213) .Isaia G.C. ve arkadaşlarının postmenopozal Tip 2 diyabetik 66 kadında yaptıkları çalışmada KMD ölçümü ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ile osteoporozun diyabetin komplikasyonu olmadığı sonucuna varılmıştır (214).

Tip 2 DM'lu hastalarda %50–60 oranında artmış düşme riski vardır. Özellikle Tip 2 DM olup insülin kullanan kadınlarda bu risk DM'u olmayan hastalara göre 2-3 kat yüksektir. 65 yaş ve üstü kadınlarla yapılan prospektif bir çalışmada diyabet ve osteoporotik kırık riski ilişkisi ele alınmış ve diyabetik hastalarda kırık riskini arttıran nedenler arasında periferik nöropati, görme bozukluğu, benzodiazepin kullanımı ve inme hikayesi sayılmıştır (215.216.217). Benzer çalışmalarda da kırık riskini arttıran faktörlerin aynı olduğu görülmüştür(218–219).

DM zayıf kemik kalitesiyle ilişkilidir. Bu durum düşük KMD ile ilişkili değildir. Yapılan hayvan deneylerinde kendiliğinden diyabet olan ve streptozotosin ile diabet yapılan sıçanlarda kemik gücünün azaldığı saptanmıştır (220). Yine Verhaeghe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik sıçanların femur kemiklerinde KMD normal olmasına rağmen azalmış torsiyonal güç ve azalmış enerji alımı olduğu saptanmıştır (221). Streptozotosin ile deneysel oluşturulan ve kendiliğinden diyabetik olan sıçanlarda elde edilen kemik kesitlerinde osteoblastların ve osteoid dokunun azaldığı, kemik yüzeyinin osteoblast benzeri inaktif hücrelerle çevrili olduğu görülmüştür (222). Diyabet aynı etkiyi insan kemiğinde de yapmaktadır.

Glukolizin son ürünleri (AGEs=advanced glycation end product), glukoz ve protein arasındaki bir dizi non-enzimatik reaksiyondan oluşur ve kemik kollajen yapısında bulunur. AGEs yaşla beraber artar, diyabetiklerde de artar ve diyabetik vasküler komplikasyonlara katkıda bulunur (223). AGEs kemik kollajenini içeren tüm vücut dokularında bulunur. Kemik kollajenindeki artmış AGEs kemik frajilitesini arttırabilir. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insan kadavra kemiklerinde artmış AGEs konsantrasyonu ile kemik gücünün azaldığını saptamışlardır (224). AGEs'in kemik gücü üzerindeki etkisi tam netlik kazanmamıştır. AGEs'in varlığı direkt olarak kemik kollajeninin fiziksel yapısını değiştirmektedir (225).

Kollajendeki AGEs'in osteoblastların fenotipik ekspresyonunu inhibe ettiği, (226) osteoklastların indüklediği kemik rezorpsiyonunu arttırdığı saptanmıştır (227–228). AGEs'in kemik frajilitesi ve artmış kemik kırık riskindeki rolü çok önemli ve bir o kadar da çalışılması zor bir alandır. Bu maddelerin kemikte saptanma metodları henüz yeterli değildir.

Tip 2 diabet tedavisinde kullanılan ajanlar olan thiazolidinedionlar diabet tedavisinde etkilidirler ve potansiyel olarak erişkin ve adolesanlarda diabet açısından yüksek riskli hastalarda kullanılabilen ilaçlardır (229-230-231). Ancak bunların birlikte Thiazolidinedion tedavisinin kemik kütlesi üzerine etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Rodent modellerde TZD tedavisinin kemik kaybına neden olduğu (232-233-234) saptanmış ancak tüm çalışmalarda değil (235). Fare modellerinde TZD tedavisinin kemik kütlesi üzerine olan etkisini belirlemede histomorfometri gibi çeşitli teknikler kullanılmış.

Rzonca ve arkadaşlarının çalışmasında Roziglitazon tedavisinin fare modellerinde kemik kaybına neden olduğu saptanmış. Ancak Sottile ve arkadaşlarının yaptığı rat çalışmasında ratlara overektomi uygulanmış rosiglitazon ile tedavi edilmişler u çalışmada ratlarda rosiglitazon tedavisi ile kemik kaybı saptanmamış (234).Tornvig ve arkadaşlarının çalışmasında troglitazon tedavisinin kemik kaybına neden olmadığı saptanmış (235).

TZD tedavisinin insan kemik üzerine etkisi ilgi çok aza çalışma mevcut. Watanabenin yaptığı troglitazon çalışmasında lumbar vertabrada BMD Z skorunda 25 diabetik hastanın (14 kadın)12 aylık takibinde Z skorunda değişiklik saptanmamış (236).Bu çalışmada ürine Tip 1 kollagen N telopeptid ve serum alkali fosfataz tedavinin ilk ayında azalmış olarak saptanmış ancak 12 ayın sonunda baseline değerine ulaşılmış. Diabetik hastada yapılan troglitazon çalışmasında 4 hafta sonunda % 7–18 oranında kemik turnoverının azaldığı saptanmış (237).Ancak halen pioglitazon ve rosiglitazonun BMD ve kemik markerları üzerine etkisi bilinmemekte.

Bizim çalışmamızda pioglitazon tedavisinin kemik yapım markerı olan ALP düzeyini 3.ayın sonunda anlamlı olarak azalma saptanmış olup gene yapım markerlarından osteokalsin ve kalsitonin düzeyinde 3.ayda anlamlı değişim saptanmamıştır. Çalışmamızın sonunda pioglitazon tedavisinin kemik yıkım markerları üzerinde anlamlı olarak artışa neden olduğu saptanmıştır. Kemik yıkım markerı olan CTX ölçümü 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. İdrar DPD düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.

TZD lar insülin sensivitesini artırırılar PPAR gama resetörlerinin aktivasyonu ile glisemik kontrolü sağlarlar. PPAR gama aktivasyonu kemik iliği yağ dokusunu artırır ve osteoblastogenezi azaltır buda kemik formasyonunu azaltır (232). TZD aromatoz yolunu etkileyerek östrojen üretimini azaltırılar buda muhtemelen kemik resorbsiyonu artışı ile ilişkilidir (238).Simultane olarak kilo alımına yola açarlar buda teorik olarak kemiği korur. Ancak bizim çalışmamızda olguların başlangıçtaki kiloları ile 3. aydaki kiloları arasında anlamlı olarak fark saptanmamıştır. Olguların BMI düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bizim bulgularımız kadınlardaki kemik yıkım markerlarının artışı kadınlardaki kemik turnoverının artışı ile ilgili olabilir.Bu durum TZD tedavisinin androjenler üzerine kadın ve erkeklerde olan farklı etkisinin kemik metabolizması üzerine etkisiyle açıklanabilir.

Literatürde thiazolidinedione tedavisinin postmenopazol kadınlarda kemik yıkım markerlarını arttırdığı saptanmış.Ancak biz çalışmamızda thiazolidinedione tedavisinin kadın ve erkeklerde benzer şekilde kemik yıkım markerlarını artırdığını saptadık.Bu durum thiazolidinedionelerin erkeklerde testesteron seviyesini azaltmasına sekonder olarak düşünülebilir .Vierhapper ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada thiazolidinedione tedavisinin sağlıklı erkeklerde diabetik erkeklerde olduğu gibi serum testesteron seviyesini azalttığı saptanmıştır (238).

Swarthz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada thiazolidinedione tedavisi ile kemik yıkım markerlarında artışın saptandığı 2 yıllık çalışmanın sonucunda kemik mineral dansitometri değerlendirmesinde total vucut BMD ,lumbar spine BMD ,trokanter BMD de anlamlı olarak azalma saptanmıştır.Bizim çalışmamızın sonucunda da thiazolidinedione kullanan hastalarda 3. ayın sonunda kemik yıkım markerlarını anlamlı artmış olarak saptamamız ileride gelişebilecek bir osteopeni yada osteoporozun klinik bir belirtici olabilir.

Sonuç olarak Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalar artmış kemik kütlesi kaybı ve fraktür insidansı açısından risk altındadırlar. Antiresorbatif ajanların diabetik hastalarda BMD yi artırdığı yönünde kanıtlar mevcuttur.Ancak bunlar TZD tedavisine sekonder gelişen kemik kaybında efektif olmayabilirler. Kemik aktif ajanlar nonskletal risk faktörlerini azaltmadıklarından fraktür riskinde azaltmazlar. Tip 2 Diabetli hastalar nondiabetik kişiler ile aynı şekilde takip edilmektedirler ancak diabetli hastaları osteoporoz yönünden daha sıkı takip etmek gereklidir. Biz çalışmamızın sonunda thiazolidinedione tedavisinin diğer literatürde yer alan çalışmalara benzer şekilde kemik yıkım markerlarını artırdığını saptandı.Ancak çalışmamız 3 ay gibi kısa bir değerlendirme zamanını içerdiğinden thiazolidinedione tedavisinin uzun dönemde insan kemik yıkım ve yapım markerları üzerine olan etkisini değerlendirmede yetersiz kalmıştır.Tip 2 Diabetli hastaların tedavi düzenlenmesinde kemik yıkımını artırıcı ajanların özellikle risk grubundaki hastaların tedavisinde dikkatli kullanılması gerekmektedir. Thiazolidinedione tedavisinin kemik üzerine etkisini belirlemek açısından daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu çalışmada Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda pioglitazon tedavisinin kemik yıkım markerları ve metabolik parametreler üzerine etkisinin belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya Tip 2 Diabetes Mellituslu 50 hasta (erkek/kadın :25/25) dahil edildi. Hastaların hiçbirisi kemik yıkım yapım markerlarını etkileyen ilaç kullanmıyordu. Kemik mineral dansitesinde değişikliğe yol açacak endokrin ve metabolik hastalıklar (azotemi ,hiperparatroidi,hipertroidi VS.) tesbit edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Pioglitazon tedavisini alması sakıncalı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm kişilerin diyabet süreleri ve diyabet dışı hastalıklarının olmadığı sorgulandı. Boy (cm), kilo (kg), Body mass index ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm kişilerin en az 12 saatlik açlık periyodundan sonra biyokimyasal parametrelerinden plazma glukoz, HbA1C, C peptid, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP (Alkalen fosfataz), Ca, fosfor, betacrosalapss, idrar dihidroksiridinolidin, osteokalsin, kalsitonin, TSH (tiroid stimulan hormon) düzeyleri ölçüldü. Kemik mineral dansiteleri DEXA (dual enerji X-ray absorbsiyometri) yöntemi ile belirlendi. Tüm vücut dansitometrileri incelenen hastalarda T ve Z skorları, lomber ve femoral bölge KMD değerleri (gr/cm) ölçüldü. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frkans, oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin başlangıca göre 3. ay ölçümlerinin karşılaştırmalarında Paired Samples t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmanın sonunda pioglitazon ve metformin tedavisi ile hastaların BMI inde anlamlı değişiklik saptamadık. HgA1C seviyesinde ileri derecede anlamlı düşüş saptadık. ($p < 0.01$). Hastaların karaciğer enzimleri ve GGT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşme saptandı. ($p < 0.01$) Kemik yapım markerleri üzerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Ancak pioglitazon tedavisinin kemik yıkım markerları olan serum CTX , idrar DPD düzeyinde anlamlı şekilde artırdığını tespit ettik.

KAYNAKLAR

- 1.Watkins PJ,Drury PL,Howell SL :Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3,1996
- 2.Yılmaz MT :Editörden Galenos aylık sağlık meslek dergisi 1997;1:3.
- 3.Hatemi H : Diabetes mellitus tarihçesi .Aktüel tıp dergisi 1996;7:497-499.
- 4.Erdoğan G :Diabetes mellitusun tedavisi 1 .bası .Bilimsel tıp yayınevi .Ankara 1997
- 5.Sodeman WA ,Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease, Çevirenler:V.Cesur,N.Kemal.1.Baskı ,Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi, Ankara 1992 Cilt 2
- 6.Tanyeri F:Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı ,Aktüel Tıp dergisi,7:500-503.1996
- 7.International diabetes federation.Triennial report(1991-1994) and directory 1984.IDF,4D Rue Washington,1050 Brussels Belgium
8. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
- 9.King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:157-77.
- 10-King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995-2025.Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- 11-Haris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Golstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-24.
- 12- Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargın M, Salman F, Salman S, Karşoğag K, Dinççağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998;47 :384,1480.
- 13- Eastman RC, Cowie CC, Haris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Diabetes Care 1997;20:127-8.
- 14- Neufeld ND, Raffel LJ, Iandone C, Ida Chen Y-D, Vadhvani CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. Diabetes Care 1998;21:80-86
- 15.World Health Organization :Diabetes mellitus.Report of a WHO Study Group.Technical Report Series 727,Geneva ,1985.

16.American Diabetes Associatione Positione statement 2007 Diagnosis and clasificatione of DM Diabetes Care 2007 ;30 S42-47.

17. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus :Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus .Diabetes Care 1997;20(Suppl.1):1183-97.

18.Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E,Isselbacher KJ, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), Harrison.s Principle of Internal Medicine. 14. edition. New York, McGraw Hill Companies 1998;Volume 2:2060-80.

19.Groop LC, Widen E, Ferrannini E. İnsulin resistance and insulindeficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. Diabetologia 1993;36:1326-31.

20.De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), İnternational Textbook of Diabetes Mellitus. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89.

21. Pfüntzer A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübben G, Forst T. Fasting Intact Proinsulin Is a Highly Specific Predictor of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004;27:682-7.

22. Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara 2000;1252-72.

23. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. (eds), Harrison.s Principles of Internal Medicine. 15th Edition. New York, McGraw-Hill Companies 2001;Vol. 2:2109-37.

24. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.

25. Beck-Nielsen H. Clinical disorders of insulin resistance. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:20:531-50.

26.Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:23:635-67.

27. Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. Bailliere.s Clinical Endocrinology and Metabolism 1993;7:785-873.

28. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1169-73.

29.Yenigün M:Kardiyovasküler diabet .İstanbul .126-128,144- 148.1997.

30. Hatemi H:Diabet komplikasyonları ve risk faktörleri .Ed.H.Hatemi Alemdar ofset Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları1998 ; 313-343.
- 31.Amerikan Diabetes Association :Role of cardiavascular risk factor in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes Diabetes Care 12:573-576 1989.
32. Heller RS,Clarke p,Daly H,Davis I,Mc Culloch DK,Allison SP,Tattersall RB.Group education for obese patients with Type 2 diabetes ;greater success at less. Diabetes Care 1989 ;12:573-579.
- 33.Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004; 27:1954–1961.
- 34.Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR: Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care 2001;24:339–343..
35. American Diabetes Association: Preventive foot care in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27 (Suppl. 1):S63–S64.
36. Herman WH:Eye disease and nefropaty in NIDDM.Diabetes Care 1992;15:1181-1191.
37. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. Vasc Med 2002;7:35–43.
- 38.Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004;110:32–35 .
39. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R: Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003; 42:617–622.
- 40 .Meigs JB, Larson MG, D’Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, Wilson PW, O’Donnell CJ: Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2002;25:1313–1319.
- 41.Osterby R,Gundersen HJG:Glomeruler size and atructure in diabetes mellitus :1 early abnormalities.Diabetologia 1990;33:407-410.
- 42.Norgaard K,Feldt B,Borch K et al:Prevelance of hypertension in type 1 diabetes mellitus .Diabetologia 1990;33:407-10.

43. Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN et al: Structural –functional relationship in diabetic nephropathy
44. American Diabetes Association: Retinopathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1):S84–S87.
45. Alello LM, Cavallerano JD: Ocular complications of diabetes mellitus. In: Joslin's *Diabetes Mellitus*. Eds; CR Kahn, GC Weir, Lea Febiger, 13th ed, Philadelphia, Baltimore 1994:771-773.
46. Pickup JC, Williams G: Chronic complication of diabetes. Blackwell scientific Publication. P 1994:45-98.
47. Kochner EM: Diabetic retinopathy. *BMJ* 1993;307:1195-9.
48. Frank NF: On the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:586-93.
49. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956–962.
50. Vinik AI, Mehrabyan A: Diabetic neuropathies (Review). *Med Clin North Am* 2004;88:947–999.
51. Harris ED JR, Faerrel ME: Resistance to collagenase: a characteristic of collagen fibrils cross-linked by formaldehyde. *Biochim Biophys Acta* 1972;278:133-141. Vinik AI, Mehrabyan A: Diabetic neuropathies (Review). *Med Clin North Am* 2004;88:947–999.
52. Harris ED JR, Faerrel ME: Resistance to collagenase: a characteristic of collagen fibrils cross-linked by formaldehyde. *Biochim Biophys Acta* 1972;278:133-141.
53. Chang K, Uitto J, Rowold EA, et al. Increased collagen cross –linkages in experimental diabetes: reversal by b-aminopropionitrile and D-penicillamine. *Diabetes* 1980;29:778-781
54. Berenson GS, Radhakrishnamurty B, Dalferes ER Jr et al. Connective tissue macromolecule changes in rats with experimentally induced diabetes and hyperinsulinism. *Diabetes* 1972;21:733-743
55. Perejda AJ, Uitto J. Nonenzymatic glycosylation of collagen and other proteins: relationship to development of diabetic complications. *Coll Relat Res* 1982;2:81-88
56. Damcı T, Ersanlı Z. Skin and connective tissue disorders in diabetes mellitus. *J Brit Ped Med* 1996;51(10):151-154
57. Gökçe Kutsal Y: Osteoporoz. In *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, Eds. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2000: 1872–1893.

58. Tüzün F, Akarırnak Ü, Dinç A: Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. In Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz Tüzün F, Akarırnak Ü, Dinç A, Eds. İstanbul, Aventis Pharma, 2002, s. 9–13.
59. Jordan K, Cooper C: Epidemiyoloji of Osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:795–806.
60. Raisz LG PK: Epidemiology and Pathogenesis of osteoporosis. Clin Cornerstone 2000; 2:1-10.
61. Tanakol R: Fizyopatolojik Etmenler. In Osteoporozda Kemik Kalitesi Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004, s. 3-70.
62. Tüzün F, Akarırnak Ü, Dinç A: Osteoporozun Epidemiyolojisi. In Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz Tüzün F, Akarırnak Ü, Dinç A, Eds. İstanbul, Aventis Pharma, 2002, s. 14-24
63. Ataman: Kemik Döngüsü ve Biyokimyasal Faktörler. In Modern Tıp Seminerleri 19: Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2001, s. 56-65.
64. Eryavuz M: Osteoporoz epidemiyolojisi; Yeşim Gökçe Kutsal (Ed) Osteoporoz 1998 İstanbul ,8-32
65. Öncel S: Osteoporozda klinik bulgular; Yeşim Gökçe Kutsal (Ed) Osteoporoz 1998 İstanbul, 73–80
66. Delmas P: The use of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis, Eastell R, Baumann M, Hoyle N, Wiczorek L (Ed) , Bone Markers 2001 , Martin Dunitz Ltd. London , 149-158.
67. Ebeling: Potential candidates for bone turnover markers –N-telopeptide crosslinks of type 1 kollagen (NTX), Eastell R, Baumann M, Hoyle N, Wiczorek L (Ed), Bone markers 2001, Martin Dunitz Ltd. London, 27-48
68. Sepici V: Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri; Yeşim Gökçe Kutsal (Ed) Osteoporoz 1998 İstanbul , 104-118
69. Garnero P, Delmas P: Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis; Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds) Osteoporosis 2. Ed. Academic Pres: San Diego , California 2001; Vol 2. 459-478.
70. Russell G: Introduction : bone metabolism and its regulation ; Eastell R, Baumann M, Hoyle N, Wiczorek L (Ed), Bone Markers 2001, Martin Dunitz Ltd. London , 1-26
71. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Consensus Development Conference. Br Med J 1993; 94: 646-650.

- 72.Black DM,Arden NK,Pelermo L,et al .Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist .Study of Osteoporotic Fractures Research Group .J Bone Min Res 1000;14:821-828.
- 73.Tüzün Ş,Osteoporozda tanı yöntemleri .İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu .İstanbul 1999;41-50.
- 74.Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis .Report of a WHO Study Group .World Health Organ Tech Rep Ser994;843:1-129
- 75.Sarıdoğan ME,Metabolik kemik hastalıkları .In:Oğuz H,Dursun E,Dursun N(ed),Tıbbi Rehabilitasyon İstanbul ,Nobel ,2004; pp:1199-1220.
- 76.Kutsal YG.Osteoporoz .In :Beyazova M,Kutsal YG (ed).Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon .2.cilt Ankara ,Güneş Kitabevi ,2000;pp:1872-1893.
- 77.Hogson SE,Watts NB,Bilezikian JP,et al.Aerican Association of clinical Endokrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice fort he Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis .Endocr Pract 2001,7:293-312.
- 78.Lindsay R,1988.Prevention and treatment of osteoporosis with ovarian hormones ,Ann Chir Gynaecol 7:219-23.
- 79.Lufkin EG,Wahner HW,O'Fallon WM et al.Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen .Ann Intern Med 1992;117:1-9.
- 80.Nelson HD ,Rizzo J,Haris E et al.Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogen .Arch Intern Med 2002;162:2278-2284.
- 81.Hubbard RB,Smith CJ,Smeeth L,Harrison TW,Tattersfield AE,Inhaled coricosteroids and hip fracture :a population –based case –control study .Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1563-1566.
- 82.Blake GM,Fogelman I.Bone densitometry ,steroids and osteoporosis .Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11:641-647
- 83.Crandal C.Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis .Arc Intern Med 2002;162:2297-2309.
- 84.Lindstedt G,Nystrom E.Increased risk of bone fragility –related fractures in TSHsuppressive thyroxine treatment .Lakartidningen 2002;99:2844-2845.
- 85.Durieux S,Mercadal L,Orcel P et al.Bone mineral density and fracture prevalance in longterm kidney graft recipients.Transplantation 2002;74:496-500.
- 86.Jon Placide ,MD,and Mark G Martens ,MD.Current Women's Healthy Reports 2003;3:207.

87. Brownfor JP, The Scientific Advisory Council the Osteoporosis Society of Canada and R.G. Josse. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002(suppl 10);167:1-34.

88. Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 1998;27:267-288.

89. Moyad MA. Osteoporosis :a rapid review of risk factors and screening methods. Urol Oncol 2003 ;21(5):375-9.

90. Thrall JH, Ziessman HA(ed). Skeletal system The Requisites 2.ed. United States, Mosby, 2001:110-144.

91. Finkelstein JS, Cleary RL, Butler JP, et al :A comparison of lateral versus anterior posterior spine dual energy X-ray absorptiometry for the diagnosis of osteopenia. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:724-730.

92. Myers BS, Arbogast KB, Lobaugh B, et al. Improved assessment of lumbar vertebral body strength using supine lateral dual –energy X-ray absorptiometry. J Bone Miner Res 1994;9:687-693.

93. Wade JP. Osteoporosis. CMAJ 2001 Jul 10;165(1):45-50.

94. Richmond B. DXA scanning to diagnose osteoporosis: do you know what the results mean. Cleve Clin J Med 2003 Apr;70(4):353-60.

95. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry. Semin Nucl Med 1997;27:210-228.

96. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry and Diagnosis of Osteoporosis. In: Sandler PS, Coleman RE, Wacker FJ, Patton JA, Gottschalk A(ed) Diagnostic Nuclear Medicine 4.ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2003; pp.697-713.

97. Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ, Altman RD et al. Clinical utility of bone mass measurements in adults :consensus of an internal panel. The Society for Clinical Densitometry. Semin Arthritis Rheum 1996;25(6),361-372.

98. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res 1996 Jun ;7(1):97-101.

99. Jergas M, Breitenseher M, Gluer CC, et al. Which vertebrae should be assessed using lateral dual energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine. Osteoporos Int 1995 May; 5:196-204.

100. Rupich RC, Griffin MG, Pacifici R, et al. Lateral dual –energy radiography: artifact error from rib and pelvic bone. J Bone Miner Res 1992 Jan ;7(1):97-101.

101. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, et al. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture. The Study of Osteoporotic Fracture. J Bone Miner Res 1993;8:1211-1217.

102. Boonen S, Koutri R, Queker J, et al. Measurement of femoral geometry in Type 1 and Type 2 osteoporosis :differences in hip axis length consistent with heterogeneity in the pathogenesis of osteoporotic fractures .J Bone Miner Res 1995;10:1908-1912.
103. Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, et al. Femoral bone mineral density ,neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women .Multicenter Project for Research In Osteoporosis.Osteoporos Int 2000;11:714-720.
104. Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, et al. Geometry of the proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women .Br j Radiol 1999;72:729-733.
105. Gnudi S, Ripamonti C, Lisi L, et al .Proximal Femur Geometry To Detect and Distinguish Femoral Neck.
106. Herd RJ, Blake GM, Parker JC, et al. Total body studies in normal British women using dual energy X-ray absorptiometry .Br Radiol 1993 Apr;66(784):303-8.
107. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual energy X-ray absorptiometry body composition model :review of physical concepts.Am J Physiol 1996 Dec;271(6 Pt 1):E941-51.
108. Levis S, Altman R. Bone densitometry .Arthritis Rheumatol 1998;41:577-587.
109. Licata A. Osteoporosis in men :Suspect secondary disease first.Cleveland Clin J Med 2003;70:247-254.
110. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone masses as predictors of fracture in a prospective study.J Clin Invest 1998;81:1804-1809.
111. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women .JAMA 1990 263:655-668.
112. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fractures incidence in women .Ann Intern Med 1991;114:919-923.
113. Lee RL, Dacre JW, Hart DJ, et al. Femoral neck trabecular patterns predict osteoporotic fractures.Med Phys.2002 Jul;29(7):1391-1396.
114. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta -analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.BMJ 1996 ;18;312:1254-9.
115. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures .The Study of Osteoporotic Fractures Research Group.Lancet 1993 Jan 9;341:72-5.
116. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis.N Engl J Med 1998 Mar 12;338(11):736-46.

117. Webber CE. The effect of fat on bone mineral measurements in normal subjects with Recomed values of bone ,muscle and fat attenuation coefficients. Clin Phys Physiol Meas 1987 May;8(2):143-58.
118. Tothill P, Pye DW. Errors due to non-uniform distribution of fat in dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine. Br J Radiol 1992 Sep;65:807-13.
119. Svedsen OL, Hassager C, Skodt V, et al. Impact of soft tissue on in vivo accuracy of bone mineral measurements in the spine ,hip, and forearm :a human cadaver study. J Bone Miner Res .1995 Jun ;10(6):868-73.
120. Biberoglu S. Sekonder osteoporoz, Osteoporoz ,ed. Kutsal YG, İstanbul, 1998, 56-71.
121. Singer RF, Metabolic Bone Diseases, Endocrinology and Metabolism ed. Felig Frohman McGraw-Hill USA, 2001, 1179-1210.
122. Raisz GL, Kream BE, Lorenzo JA, Metabolic Bone Disease Williams Textbook of Endocrinology ED. Elsevier Sci. USA ,2003, 1373-1402. Tissue
123. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, et al. Osteopenia in juvenile diabetes. Calcif Tissue Int 1981;33:455-457.
124. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004 Sep 9;351 (10): 1106-18
- 125- Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome-proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ). J Biol Chem 1995; 270 (22): 1293-6
- 126- Takeda Pharmaceuticals America Inc. Actos (pioglitazone hydrochloride) tablets prescribing information . 2005 Dec 19.
- 127- Villson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and metabolic disease. Annu Rev Biochem 2001; 70: 341-67
- 128- Walter H, Lubben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving β -cell function in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2005; 65(1): 1-13 therapy in preserving β -cell function in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2005; 65(1): 1-13.
- 129- Diani AR, Sawada G. Wyse B. et al. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004 Jan; 286 (1): E116-122.
- 130- Zeender E, Maedler K, Bosco D, et al. Pioglitazone and sodium salicylate protect human β -cells against apoptosis and impaired function induced by glucose and interleukin-1 β . J Clin Endocrinol Metab 2004 Oct; 89 (10): 5059-66.
131. Eckland DA, Danhof M. Clinical pharmacokinetics of pioglitazone. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108 Suppl. 2: S234-242.

132.Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J. et al. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41: 35-43.

133.Miyazaki Y, Matsuda M. DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Mar; 25 (3): 517-23.

134.Vallance TM, Levy JC, Matthews DR. An increase in insulin sensitivity and basal (b-cell) function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study *Diabet Med* 2004; 21: 568-76.

135.Hamdy O, Soodini G, Martens J, et al. Pioglitazone preserves pancreatic β -cells in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. American Diabetes Association's 65th Annual Scientific Sessions; 2005 June 10-14: San Diego (CA).

136.Buchanan TS, Xiang AH, Kjos SL, et al. Diabetes rates and β -cell function in the Pioglitazone in prevention of Diabetes (PI-POD) study. American Diabetes Association's 65th Annual Scientific Sessions 2005 June 10-14: San Diego (CA).

137.Nagashima K, Lopez C, Donovan D, et al. Effects of the PPAR- γ agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005 May 2; 115(5): 1323-32.

138.Bajaj M, Suraamomkul S, Piper P, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jan; 89 (1): 200-6

139.Miyazaki Y, Mahankali A, Wajsborg E, et al. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Sep; 89 (9): 4312-9.

140.de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001 Aug; 50 (8): 1863-71.

141.Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M. et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun 1; 87 (6): 2784-91.

142.Hu E, Tontonoz P, Spiegelman BM. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR- γ and C/EBP α . *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 Oct; 92: 9856-60.

143.Hallakou S, Doare L, Fougere F, et al. Pioglitazone induces *in vivo* adipocyte differentiation in the obese Zucker fa/fa rat. *Diabetes* 1997 Sep; 46: 1393-9.

144.Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998.

145- Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003 Sep; 26 (9): 2493-9.

146.Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JGA, et al. PPAR- γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidised LDL. *Cel* 1998 Apr; 93: 241-52.

147.Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jul; 86 (7): 3452-6 .

148-Flemmer M, Scott J. Mechanism of action of thiazolidinediones. *Curr Opin Invest Drugs* 2001; 2 (11): 1564-7.

149.Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Apr; 88 (4): 1637-45.

150.Göke B, on behalf of the German Pioglitazone Study Group. Improved glycemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002; 1 (5): 329-36.

151- Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000 Nov; 23 (11): 1605-11.

152-Herz M, Johns D, Reviriego J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyper-glycemic medication-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003 Apr; 25 (4): 1074-95.

153.Kaneko T, Baba S, Toyota T, et al. Clinical evaluation of an insulin-resistance improver, AD-4833, in NIDDM patients treated with diet alone: a placebo-controlled, double-blind, comparative study [in Japanese]. *Rinsho Kenkyo* 1997 Jun; 74 (5): 1491-509.

154.Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, et al. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001 Aug; 12 (5): 413-23.

155.Scherbaum WA, Göke B, and the German Pioglitazone Study Group. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002 Oct; 34 (10): 589-95.

156.Lübben G, Fennenkötter U, NVeidenhammer J, et al. The COM-PACT-study®: pioglitazone vs insulin for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus- a medical and pharmacoeco-nomic analysis 6th Annual International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research European Congress: 2003 Nov 9-11; Barcelona

157.Schemthaner G, Matthevvs DR, Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Dec; 89 (12): 6068-76.

158-Gegick CG, Alheimer MD. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice. *Endocr Pract* 2001; 7 (3): 162-9

159- Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care*

160.Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, et al. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002 May; 56 (4): 251-7

161.Inhornd, Rendeli M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000 Dec; 22 (12): 1395-409.

162-Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21 (2): 167-74.

163.Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004 Feb; 63 (2): 127-34.

164.Derosa G, Cicero AFG, Gaddi A, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel trial. *Clin Ther* 2004 May; 26 (5): 744-54.

165.Hanefeld M, Brunetti P, Schemthaner GH, et al. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27 (1): 141-7.

166.Kipnes MS, Krosnick A, Rendeli MS, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001 Jul; 111(1): 10-7.

167.Rosenblatt S, Cichy S, Sanes-Miller C, et al. Long-term pioglitazone/insulin combination therapy improves glycemic control in type 2 diabetes *Diabetologia* 2001; 44 Suppl. 1:23365.

168.Charbonnel B, Schemthaner G, Brunetti P. et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005 May 12; 48: 1093-104.

169.Tan MH, Baksi A, Krahulec B, et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Mar; 28 (3): 544-50.

170.Van Wijk JP, De Koning EJ, Martens EP, et al. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Oct 1; 23 (10): 1744-9.

171-Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Oct 8; 366 (9493): 1279-89.

172- Chase MP, Yarze JC. Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure [letter]. *Am J Gastroenterol* 2002 Feb; 97 (2): 502-3.

173.May LD, Lefkovich JH, Kram MT. et al. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002 Mar 19; 136 (6): 449-52.

174-Farley-Hills E. Sivasankar R. Martin M. Fatal liver failure associated with pioglitazone. *BMJ* 2004 Aug 21; 329 (7463): 429

175.Nagasaka S, Abe T. Katakami A. et al. Pioglitazone-induced hepatic injury in a patient previously receiving troglitazone with success. *Diabet Med* 2002 Apr; 19 (4): 347-8

176.Marcy TR, Britton ML, Blevins SM. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity *Ann Pharmacother* 2004 Sep; 38(9):1419-23

177.Belcher G. Schemthaner G. Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide. *Diabet Med* 2005 Aug; 22 (8): 973-9

178.Reynaert H, Geerts A. Henrion J. Review article: the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov 15; 22 (10): 897-905

179.UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 Sep 352: 837-53

180.Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12.

181. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65
182. Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001 Jun 9; 357 (9271): 1870-5
183. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27 Suppl. 1: S1-150
184. Campbell Management of type 2 diabetes: Long-term glycaemic control with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004 Feb; 58 (2): 192-200
187. MedWatch: the FDA safety information and adverse event reporting program. Thiazolidinediones [Actos (pioglitazoneHCL)]
188. Lebovitz HE. Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ;18: S23-29
189. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62 (12): 1805-37
190. Mathiasen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990;227:325-327.
191. Goodman W, Hori M. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralisation. *Diabetes* 1984;33:825-831.
192. Hui S, Epstein S, Johnston C. A prospective study of bone mass in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:74-80.
193. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL. Examination of prevalence rates of possible risk factors in a population with a fracture of the proximal femur. *Clin Orthop* 1980;153:158-165.
194. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Bohm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998 Nov; 159(2): 297-306.
195. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995 Feb 2;332(5):305-11.62
196. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1999 Apr;42(4):497-8.
197. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2: 493-514.

198. JT Tuominen, O Impivaara, P Puukka and T Ronnema. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes . *Diabetes care* 1999;22(7): 1196-1200.
199. Ward DT, Yau SK, Mee AP, Mawer EB, Miller CA, Garland HO, Riccardi D. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin-induced diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001 Apr;12(4):779-90. .
200. Yendt ER, Cohan M, Jarzylo S, Jones G, Rosenberg G. Reduced creatinine clearance in primary osteoporosis in women. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1045-52.
201. Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002 Oct;82(10):1399-405.
202. Leite Duarte ME, da Silva RD. Histomorphometric analysis of the bone tissue in patients with non-insulin dependent diabetes. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996 Jan-Feb;51(1):7-11
203. Kumeda Y, Inaba M, Nishizawa Y. Secondary osteoporosis and its treatment diabetes mellitus. *Nippon Rinsho.* 1998 Jun;56(6):1579-86.
204. Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfützner A, Beyer J: Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997; 29:584–591 .
205. Keegan TH, Kelsey JL, Sidney S, Quesenberry Jr CP. Foot problems as risk factors of fractures .*Am J epidemiol* 2002; 155: 926-931.
206. -Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, Mussetta M, Salamono G, Molinatti GM: Osteoporosis in type II diabetes. *Acta Diabetol Lat* 1987;24:305–310.
207. Haffner SM, Bauer RL: The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993;6:735–738.
208. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ: Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999;130:545–553.
209. Dominquez LJ, Muratore M, Quarta E, et al. Osteoporosis and diabetes. *Reumatismo.* 2004 Oct-Dec: 56(4):235-41.
210. Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Mar; 85(3):1137-42.
211. Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, Kendall D, Brown LJ, Eliot JR, JE, Turner JG, A population-based study of bone mineral density in women longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1998 40:31-81.

212. Valerio G, Del Puente A, Esposito –del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A: The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002 58:266-72
213. Nicodemus KK, Folsom AR .Type 1 and Type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192-1197.
214. .Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, Ferrari D, Martina V, Porta M, Tagliabue M, Molinatti GM. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999 Jun;36(1-2):35-8.
- 215 .Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 1996 Dec;19(12):1388-92.
216. Gündoğdu S.A. Sekonder osteoporoz. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul, 2005; 104-105.
217. Nelson DA, Jacobson SJ. Why do older women with diabetes have an increased fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):29-31
218. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR; Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jan;86(1):29-31.
219. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999 Aug; 42(8):920-965.
220. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in mexican american older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002 Oct;57(10):M648-53.
221. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Hamade S, Enwemeka CS. The biomechanical integrity of bone in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 1-8.
222. Verhaeghe J, Suiker AM, Einhorn TA, Geusens P, Visser WJ, Van Herck E, Van Bree R, Magitsky S, Bouillon R. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats. *Bone Miner Res.* 1994 Oct;9(10):1657-67.
223. Verhaeghe J, Thomsen JS, van Bree R, van Herck E, Bouillon R, Mosekilde L. Effects of exercise and disuse on bone remodeling, bone mass, and biomechanical competence in spontaneously diabetic female rats. *Bone.* 2000 Aug;27(2):249-56.
224. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev.* 1988 Aug;4(5):437-51.

225. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*. 2002 Jul;31(1):1-7.
226. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone*. 2001 Feb;28(2):195-201
227. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res*. 1996 Jul; 11(7): 931-7.
228. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *Am Soc Nephrol*. 1997 Feb;8(2):260-70.
229. Yki-Jarvinen H, Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004 351:1106–1118.
230. Einhorn D, Aroda VR, Henry RR. Glitazones and the management of insulin resistance: what they do and how might they be used. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:595–616.
231. Wysowski DK, Armstrong G, Governale L. Rapid increase in the use of oral antidiabetic drugs in the United States. *Diabetes Care* 2003;26:1852–1855 .
232. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004;145:401–406.
233. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004;183:203–216.
234. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 2004; 75:329–337
235. Tornvig L, Mosekilde LI, Justesen J, Falk E, Kassem M. Troglitazone treatment increases bone marrow adipose tissue volume but does not affect trabecular bone volume in mice. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:46–50.
236. Watanabe S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita H, Nakano T, Fujita T. 2003. Decrease in serum leptin by troglitazone is associated with preventing bone loss in type 2 diabetic patients. *J Bone Miner Metab* 21:166–171.
237. Okazaki R, Miura M, Toriumi M, Taguchi M, Hirota Y, Fukumoto S, Fujita T, Tanaka K, Takeuchi A. Short-term treatment with troglitazone decreases bone turnover in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 1999; 46:795–801.

238. Rubin GL, Zhao Y, Kalus AM, Simpson ER . Peroxisome proliferator-activated receptor ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. *Cancer Res* 2000;60:1604–1608.

239. Vierhpper H, Nowohtyt P, Walhaas W Reduced production rates of testosterone and dihydrotestosterone in healthy men with pioglitazone. *Metabolism* 2003 52:230-232.

240. Swartz, Debora E, Sellmeyer E, Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *Clinical Endocrinology and metabolism* 2005;vol 91;3349-3354.

241. Brown E, Susan E Bone fracture type 2 Diabetes Mellitus patients and diet *Am J Gastroenterol* 2000 ;95.