

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**POSTMENOPOZAL TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU  
HASTALARDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ve  
KEMİK HİSTOMORFOMETRİK ÖLÇÜMLERİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. ERDAL KAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. AYHAN KARAKOÇ**

**ANKARA  
HAZİRAN 2010**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki destek ve katkılarından dolayı tez hocam sayın Doç. Dr. Ayhan Karakoç'a,

Yan dal ihtisas eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı, sayın hocalarım Prof. Dr. Metin Arslan, Prof. Dr. Nuri Çakır, Prof. Dr. Göksun Ayvaz, Prof. Dr. İlhan Yetkin, Doç. Dr. Ayhan Karakoç, Doç. Dr. Füsun Törüner ve Doç. Dr. Müjde Aktürk'e,

Tezime vermiş oldukları yoğun destek ve yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Erdiñç Esen ve Doç Dr. Gülnur Take'ye,

Her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Ebru Erşen Kan'a, oğlum Onat'a ve aileme,

Çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Banu Aktaş Yılmaz, Uzm. Dr. Mehmet Çölbay, Uzm. Dr. Ali Rıza Çimen, Uzm. Dr. Ceyla Konca Değertekin, Uzm. Dr. Özlem Turhan İyidir ve Uzm. Dr. Mustafa Altay'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Uzm. Dr. ERDAL KAN**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik.....	3
2.1.1. Kemiğin Yapısı ve Hücre Tipleri.....	4
2.1.2. Kemik Hücreleri.....	7
2.1.2.1. Osteoblast.....	7
2.1.2.2. Osteosit.....	8
2.1.2.3. Osteoklast.....	9
2.2. Osteoporoz.....	9
2.3. Diabetes Mellitus.....	15
2.4. Diabetes Mellitus ve Osteoporoz.....	16
2.4.1. Diabetes Mellitus ve Kemik Mineral Yoğunluğu.....	17
2.4.2. Diabetes Mellitus ve Kırık Riski.....	21
2.5. Histomorfometrik Ölçümler.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları.....	28
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	28
3.1.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri.....	29
3.2. Çalışma Protokolü.....	30
3.2.1. Bilgilendirilmiş olur formunun imzalanması.....	30
3.2.2. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü.....	31
3.2.3. Biyokimyasal ölçümler.....	31
3.2.4. Kemik biyopsisi.....	33

3.2.4.1. Biyopsi materyalinin histolojik incelemesi .....	33
3.3. İstatiksel Analiz .....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri .....	35
4.2. Korelasyon Analizleri.....	41
4.3. Kırık Durumu .....	43
4.4. Lojistik Regresyon.....	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	47
6. ÖZET .....	54
7. SUMMARY .....	56
8. KAYNAKLAR .....	58

## KISALTMALAR

ALP	:	Alkalen fosfataz
A1C	:	Hemoglobin A1C
APG	:	Açlık plazma glukozu
DM	:	Diabetes Mellitus
DXA	:	Dual X-Ray absorpsiyometri
E <sub>2</sub>	:	Östradiyol
EDTA	:	Etilendiamintetraasetikasit
H-E	:	Hematoksilen – eosin
HPLC	:	High performance liquid chromatography
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KMY	:	Kemik mineral yoğunluğu
M-CSF	:	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
PPAR- $\gamma$	:	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- $\gamma$
PTH	:	Paratiroid kormonu
RANK	:	Nükleer faktör kapa betanın reseptör aktivatörü
RANK-L	:	Nükleer faktör kapa betanın reseptör aktivatörünün ligandı
SHBG	:	Seks hormon bağlayıcı globulin
THZ	:	Tiyazolidinediyon
TSH	:	Tirotropin
UV-VIS	:	Ultraviolet visible spectroscopy
VKİ	:	Vücut kitle indeksi

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b> Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümüne Göre Osteoporoz Sınıflaması .....	11
<b>Tablo 4.1.</b> Diyabet ve kontrol grubunda vücut ağırlığı, VKİ ve biyokimyasal incelemeler.....	36
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta ve kontrol grubunda KMY ve histomorfometrik ölçümler .....	37
<b>Tablo 4.3.</b> KMY ve histomorfometrik ölçümler arasındaki ilişki .....	42
<b>Tablo 4.4</b> Demografik özellikler ile KMY ve histomorfometrik ölçümler arasındaki ilişki.....	43
<b>Tablo 4.5.</b> Diyabet grubunda ve kontrol grubunda kırık varlığı veya yokluğunda KMY ve kemik doku oranı değerleri. ....	44
<b>Tablo 4.6.</b> Çalışmaya alınan tüm hastaların (DM + kontrol) kırık durumuna göre incelemeleri.....	46
<b>Şekil 4.1.</b> Kontrol grubundan bir kesit. ....	38
<b>Şekil 4.2.</b> Kontrol grubundan bir kesit (aynı hasta). ....	39
<b>Şekil 4.3.</b> Diyabet grubundan bir kesit. ....	40

## 1. GİRİŞ

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik kalitesinde bozulma neticesinde kemik gücünün azalması ve kemik kırılabilirliğinde artış ile sonuçlanan sistemik bir kemik hastalığıdır.<sup>1-3</sup>

Osteoporoz ile ilgili bilgiler arttıkça osteoporoz tanımında değişimler olmuştur. Önceleri sadece mekanik gücü engelleyecek düzeyde kemik miktarında azalma olarak tanımlanmışken son yıllarda kemik gücünde azalma, yani hem kemik mineral yoğunluğu (KMY)'de azalma hem de kemik kalitesinde bozulma şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>4, 5</sup> Bu nedenle her ne kadar osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilse de sadece kemik kütlesi hakkında bilgi veren dual X-Ray absorpsiyometri (DXA) yöntemi ile KMY ölçümleri bu tanıma karşılayamamaktadır. Metabolik kemik hastalıkları ve osteoporoz tanısında kemik kalitesini değerlendirmek için trabeküler kemiklerden histomorfometrik ölçümler yapılması en ideali olmakla birlikte, rutin tanıda kullanılması şu an ki yöntemlerle mümkün görünmemektedir.<sup>5-7</sup>

Diyabetlilerde osteoporotik kırıkların arttığı iyi bilinmektedir.<sup>8</sup> Artan yaşta osteoporotik kırıklar için bağımsız ve önemli bir risk faktörüdür.<sup>9</sup> Tip 2 diabetes mellitus (DM)'un sıklığı da yaş ile arttığından yaşlı popülasyonda hem osteoporoz hem de DM önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetlilerde kırık riskinde artışın en önemli sebebi kemiğin mikromimarisinde, dolayısıyla kemik

kalitesindeki bozulmadır.<sup>8-11</sup> Tip 1 DM'li hastalar osteoporotik kırık için **yüksek riske** sahipken tip 2 DM hastaları ise **orta derecede** riske sahiptirler.

Tip 1 DM'li bir hastada KMY ölçümleri genelde düşüktür ve kırık riski özellikle apendiküler kemikte belirgin olarak artmıştır. Tip 2 DM hastalarında KMY ölçümleri normal veya yüksek olmasına rağmen kırık riski artmıştır. Kırık riskini belirlemek için osteoporoz tanısında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen DXA yöntemi ile KMY ölçümleri diyabetik hastada kırık riskini belirlemede yetersiz kalmaktadır.<sup>8, 12, 13</sup>

Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızda;

1. Postmenopozal tip 2 DM hastaları ile diyabeti olmayan kontrol grubundaki hastaların histomorfometrik ölçümlerden kemik miktarını gösteren kemik doku oranı ve trabeküler kalınlıklarının karşılaştırılmasını,
2. Bu hastalarda DXA yöntemi ile bakılan KMY ölçümlerinin histomorfometrik parametreler ile ilişkisini ve
3. Hem kontrol hem de diyabet grubunda kırık olan hastalarda, kırık gelişimi üzerinde etkili kemik ve kemik dışı parametrelerin incelenmesini amaçladık ve uyguladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kemik

Kemik, hidroksiapatit ( $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]\text{Ca}(\text{OH})_2$ ) şeklinde kalsiyum fosfat ile mineralleşerek sertleştirilen özelleşmiş bir bağ dokusudur.<sup>14, 15</sup> Kemik; vücuda sertlik ve şekil vermek, vücut yapılarını korumak, desteklemek ve harekete yardım etmek gibi mekanik fonksiyonlara sahiptir.<sup>14-17</sup> Ayrıca kalsiyum, fosfor, magnezyum ve sodyum gibi yaşam için kritik öneme sahip iyonları depolar ve içinde kemik iliğini bulundurur.<sup>15-17</sup>

Kemik ağırlığının üçte ikisini mineral, geri kalan kısmı su ve tip-1 kollajen oluşturur. Kemikte kollajen dışında az miktarda diğer proteinler de bulunur. Bunlardan bazıları osteonektin, osteopontin, osteokalsin ve sialoproteinlerdir. Kemik mineralinin ana formunu değişken olgunlukta hidroksiapatit kristalleri geri kalan kısmını ise amorf kalsiyum fosfat bileşenleri oluşturur.<sup>15</sup>

Bilinenin aksine, diğer organlarla kıyaslandığında kemik anlamlı derecede döngüye sahip oldukça dinamik bir dokudur.<sup>14-17</sup> Her bir kemik, yaşam boyunca değişen biyomekanik güçlere uyum sağlamak için sürekli olarak yenilenir. Hatta bu durum sayesinde yaşlanmış ve mikro kırıklara uğramış eski kemik kaldırılarak yerine mekanik olarak daha güçlü yeni kemik getirilir ve kemiğin kuvveti sağlanır.<sup>14, 16</sup>

Çocuklukta kemik döngüsü oldukça yüksektir ancak yapım yıkımdan fazla olduğu için kemik miktarı artar. Genç erişkin döneminde yapım ve yıkım dengededir ancak yaş ilerledikçe yıkım yapımdan fazla olur ve net olarak kemik kaybı gelişir.<sup>14</sup>

Kemiğin mekanik özelliklerini; döngü hızı, kollajen matriksin yapısı, boyutu, geometrisi ve yoğunluğu belirler. Bu parametrelerde oluşacak bir sorun osteoporoz, kemiğin Paget's hastalığı, osteopetrozis ve osteojenezis imperfekta gibi metabolik kemik hastalıklarının oluşmasına sebep olur.<sup>14</sup>

### **2.1.1 Kemiğin Yapısı ve Hücre Tipleri**

İskelet sistemi vücudun en büyük organlarından birisidir.<sup>17</sup> İskelet sistemi apendiküler (femur, humerus, tibia vb) ve aksiyel (vertebra, ileum, skapula ve kafatası) kemiklerden oluşmaktadır. Erişkin insanda toplam 213 adet kemik bulunmaktadır.<sup>16</sup>

Olgunlaşmış kemikte histolojik olarak başlıca 2 tip yapı vardır. Bunlar yoğun ve düzenli bir yapıya sahip kortikal kemik ve düzensiz bir şekle sahip, daha hafif, az yoğunlukta ve süngerimsi bir yapıya sahip trabeküler kemiktir.<sup>14, 16</sup>

**Kortikal kemik** genellikle apendiküler kemiklerin gövdesinde ve aksiyel kemiklerin yüzeyinde bulunur. Kortikal kemik, Haversian sistem olarak adlandırılan kanalların çevresinde yoğun ve düzenli bir dizilim gösterir. Damarlar, lenfatikler, sinirler ve bağ dokusu bu kanallarda bulunur. Yoğunlaşmış kemik ince

bir tabaka (lamel) şeklinde Haversian kanallarını çevreleyerek Osteon'u oluşturur. Lamellerin içindeki ince boşluklarda ise osteositlerin bulunduğu lakunalar yer alır.<sup>14, 16</sup>

**Trabeküler kemik** daha az miktardadır. Aksiyel kemiklerin iç yüzeyinde ve apendiküler kemiklerin uç kısmında bulunur. Trabeküla olarak adlandırılan plaka ve çubukların birbirleri ile kesiştikleri ve içinde bulunan kemik iliği ile bal peteği görünümünde olan yapıyı içerir. Trabeküller stres hattı boyunca dizilerek kemiğe güç verirler.<sup>14, 16</sup>

Kemik yapısındaki diğer önemli bir element ise kollajen ağıdır. **Kollajen lifleri** kortikal kemikte lamella boyunca yoğun ve düzenli şekilde bulunurken trabeküler kemikte birbirlerine paralel şekilde bulunurlar.<sup>14, 16</sup>

Genel olarak her kemik, kemik iliği ve trabeküler kemiği dıştan saran kortikal kemikten oluşur. Kortikal kemik dıştan periosteal yüzeye, içten ise endosteal yüzeye sahiptir. Periost aktivitesi büyüme ve kırık iyileşmesi için önemlidir (periosteal apposition). Periosteal yüzeyde kemik yapımı yıkımından fazla olduğu için yaş ile kemik çapı artar. Endosteal yüzey ise özellikle kemik iliği kaynaklı sitokinlerin etkisi ile periosta göre daha fazla döngüye sahiptir. Bu nedenle endosteal yüzeyde kemik yıkımı kemik yapımından fazla olur ve yaş ile kemik iliği alanı genişler.<sup>14, 16</sup>

Kemiğin çok hücreli esas birimi osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlardır. Bu birimin çalışması mekanik kuvvetler, kemik hücre döngüsü, hormonlar [paratiroid hormon (PTH), büyüme hormonu], sitokinler ve lokal etmenler tarafından düzenlenir.<sup>14, 18</sup>

Yaşam boyunca kemik uzunlamasına ve genişlemesine büyüme, biçimlenme (modeling) ve yenilenme (remodeling) geçirir.<sup>16</sup>

Fizyolojik veya mekanik kuvvetlere cevap olarak kemiğin şeklinin tamamen değişmesine **modeling** denir. İskeletin maruz kaldığı kuvvetlere karşı yavaş yavaş uyum sağlaması modelinge neden olur. Modeling süresince kemik yapımı ve yıkımı uyum içinde değildir. Erişkinlerde kemik modelingi remodelingden daha azdır. Hipoparatiroidi, renal osteodistrofi ve anabolik madde kullanımında modeling remodelingden fazla olur.<sup>16</sup>

**Remodeling**, kemiğin kuvvetini ve mineral homeostazını sağlamak için kemiğin yenilenmesi ile sonuçlanan bir süreçtir. Remodeling sürekli olarak yaşlanmış kemik parçalarının kaldırılması, kaldırılan bu parçaların yerine yeni sentezlenmiş protein içerikli matriksin yerleştirilmesi ve yeni kemik oluşumu için bu protein içerikli matriksin mineralizasyonunu içerir. Remodeling doğmadan önce başlar ve ölünceye kadar devam eder. Kemik remodeling birimleri çok yakın temas gösteren osteoklast ve osteoblastlardır.<sup>18, 19</sup> Remodeling kadınlarda perimenopozal ve erken postmenopozal dönemde artar ve yaş ile azalır. Ancak hiçbir zaman premenopozal dönemdeki kadar azalmaz. Yaşlı erkeklerde de remodelingde hafif artış olur.<sup>16</sup>

Remodeling süreci 3 ila 6 ay arasında olur. Kemik tipine göre bu sürecin süresi değişmektedir. Vertebra gibi trabeküler kemiğin fazla olduğu yerlerde remodeling süresi kısa iken kortikal kemiğin fazla olduğu kalçada uzundur.<sup>14</sup> Remodeling ardışık 4 safhadan oluşur. Bunlar aktivasyon, yıkım, geri dönme ve yapımdır.<sup>3</sup> Remodeling genellikle rastgele yerlerde olmaktadır.<sup>16</sup>

**Aktivasyon** süreci kısmen mekanik stresi hisseden ve biyokimyasal uyarılara cevap veren osteositler tarafından düzenlenir. Aktivasyon endosteal yüzeyde bulunan lining hücrelerin küçülmesi ve endosteal kollajen zarın matriks metaloproteinazlar tarafından sindirimi ile sonuçlanır. Daha sonra osteoklastlar o bölgeye hareket eder ve aktive olmuş osteoklastların birleşimi ile çok çekirdekli dev osteoklastlar oluşur. Bu aktif osteoklastlar alttaki kemikte **yıkım** (rezorpsiyon) düzenler. Daha sonra yıkım çukuruna osteoblastlar yerleşir ve yeni osteoidi oluştururlar. Zamanla bu osteoidin mineralizasyonu ile **yeni kemik** oluşur.<sup>14, 18, 19</sup> Mineralizasyon için kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz gereklidir. **Mineralizasyon** süreci D vitamini eksikliği, düşük kalsiyum-fosfat çarpanı ve hipofosfatazyada bozulmuştur.<sup>3, 17</sup>

### **2.1.2 Kemik Hücreleri:**

Kemik üç tip hücreden oluşmuştur; osteoblast, osteosit ve osteoklast.

#### **2.1.2.1 Osteoblast:**

Osteoblast kemiği yapan temel hücredir. Bu hücreler kemik iliğindeki mezenkimal öncü hücreden köken alırlar ve farklılaştıkça, PTH ve D vitamini reseptörleri, alkalen fosfataz (ALP) ve kemik matriks proteini genlerinin ekspresyonu gibi belirgin özellikler kazanırlar. Farklılaşmış osteoblastlar kemik yüzeyine yönlendirilirler; orada yeni kemik oluşumu bölgelerini kaplarlar ve düzenli lameller halinde kemik matriksini (osteoid) üretirler. Aynı zamanda mineralizasyonu da başlatırlar.<sup>14-16, 18</sup>

Bu sürecin sonunda osteoblastların bir kısmı yassılaşıır ve trabeküler kemik yüzeyinde inaktif hücrelere dönüşür (*Lining cell*); bir kısmı osteosit olarak kortikal kemiğe gömülür ve bir kısmı da apoptoza uğrar.<sup>15, 16, 18</sup>

#### **2.1.2.2. Osteosit:**

Osteositler, osteoid içine tamamen sıkışmış osteoblastlardır. Kemik içine gömüldükçe metabolik aktivitelerinde azalma olmasına rağmen matriks protein sentezi devam eder. Osteositler, kalsifikasyon gelişmeden önce matriks oluşumu sırasında çok sayıda mikrofilamentlerden zengin uzun hücresel yapılar oluşturur. Bu dendritik yapılar sayesinde bütün kemik matriksi içinde bir iletişim ağı kurulur.<sup>18</sup>

Osteosit yapısı ve fonksiyonu osteositin yaşına göre değişir. Genç bir osteosit osteoblastın yapısal özelliklerin çoğunu barındırır ancak daha küçüktür ve daha az protein sentezi yapar. Daha yaşlı osteosit iyice kalsifiye olmuş kemik içine gömülür ve daha da küçülerek sitoplazmada glikojen birikimi gösterir. Son olarak osteoklastik kemik yıkımı sırasında osteositler osteoklastlar tarafından fagosite edilerek sindirilir.<sup>18</sup>

Osteositlerin fizyolojik fonksiyonları tam olarak anlaşılamamıştır. Yüzeyden uzaklaşmış olan kemik bölgelerinde minerallerin yer değiştirmesini düzenleyen hücresel bir sinsityum olarak görev yaptığı ve mekanik yükü algılayarak kemik yapılanması ve yeniden yapılanmasını tetikleyen kritik sinyalleri sağladığı düşünülmektedir.<sup>15, 18</sup>

### 2.1.2.3 Osteoklast:

Kemik yıkım özelliğine sahip tek hücre osteoklasttır. Aktive olmuş çok çekirdekli osteoklastların kökeni monosit-makrofaj sisteminin öncü hücreleridir. Monosit-makrofaj sisteminin birçok dokudan köken aldığı bilinmektedir. Ancak osteoklastların önemli bir kısmı kemik iliği kaynaklıdır.<sup>16</sup>

Osteoklast oluşumu için hayati öneme sahip 2 tane sitokin vardır. Bunlar nükleer faktör kapa betanın reseptör aktivatörü (RANK)'nün ligandı (RANK-L) ve makrofaj koloni uyarıcı faktördür (M-CSF). **Osteoklast öncülerinin çoğalması için M-CSF kritik öneme sahipken, RANK-L osteoklastlarda RANK'ı doğrudan etkileyerek osteoklastın farklılaşma sürecini kontrol eder.** Hem RANK-L hem de M-CSF kemik iliği stromal hücreler ve osteoblastlar tarafından eksprese edilirler. Bu nedenle osteoklast, gelişimi için kemik iliği stromal hücreler ve osteoblastlar ile yakın ilişkidir.<sup>3, 14, 16, 18, 19</sup>

Ayrıca osteoblastlar kendi hücre yüzeylerinde eksprese edilen RANK-L'ye bağlanıp, RANK-L'nin RANK'ı uyarmasını engelleyen osteoprotegerin adlı bir proteini de üretilip sekrete ederler.<sup>3, 14-19</sup>

PTH, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve IL-1, IL-6 ve IL-11 gibi sitokinler, osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen RANK-L ekspresyonunu arttıırırlar.<sup>3, 15, 16, 18, 19</sup>

## 2.2 Osteoporoz

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari düzeyde bozulması sonucunda kemik kuvvetinin azalması, kemik kırılabilirliğinde artış ve dolayısıyla kırığa yatkınlık ile sonuçlanan sistemik bir hastalıktır.<sup>1-3, 17</sup>

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır.<sup>17</sup> Özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda; kırıklara bağlı olarak sakatlıklara, ağrıya ve deformitelere sebep olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Elli yaşın üzerindeki kadınların 4'te birini, erkeklerin ise 8'de birini etkilemektedir ve yaşlı popülasyonda mortalitenin önemli bir sebebidir.<sup>1</sup> Kadınların %40-50'si erkeklerin ise %13-22'si hayat boyu osteoporotik kırık geliştirme riskine sahiptir.<sup>20, 21</sup>

***Frajilite kırıklarını*** belirleyen faktörler kemik kuvveti ve travmadır. Kemik kuvveti kemiğin kalitesine ve yoğunluğuna bağlıdır. Bu özellikleri *in vivo* değerlendirmek pek kolay değildir. Ancak erişkin kişilerde DXA yöntemi ile ölçülen **KMY** ölçümleri ile kırık riski arasında korelasyon gösterilmiştir.<sup>22, 23</sup> Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) osteoporoz tanısını KMY ölçümlerine göre konulmasını önermektedir.<sup>1, 2</sup>

Postmenopozal kadınlarda osteoporoz tanısı kalça ya da lumbal vertebranın DXA ile KMY ölçümlerine dayanılarak elde edilen T skoruna göre yapılmaktadır. Bu ölçümler tamamen keyfi olarak alınmasına karşın yine de kırık riski hakkında yeterince bilgi vermektedir (Tablo 2.1).<sup>1, 17, 22-25</sup> Çocuklarda, erkeklerde ve hatta premenopozal kadınlarda bu kriterlerin kullanımı tartışmalıdır. Ayrıca elde edilen ortalamalar beyaz ırktan elde edildiği için bu kriterlerin farklı ırklardaki geçerliliği de tartışmalıdır.<sup>1, 26</sup>

***Dual enerji X-Ray absorpsiyometri;*** sistemde radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmaktadır. Yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek çözünürlük sağlanmıştır. DXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm

için sıklıkla kullanılan bölgeler 1-4. lumbal vertebra ve kalçadır.<sup>1, 22</sup> **Z skoru**, ölçüm bölgesinin KMY değerinin aynı yaş ve cins referans popülasyon değerinden kaç standart sapma fark gösterdiğini belirtir [Z skoru = (Ölçülen KMY – Aynı yaş ve cinsiyet KMY ortalaması) / Aynı yaş ve cinsiyet standart sapma]. **T skoru**, ölçülen KMY'nin genç erişkin popülasyonun KMY ortalamasından kaç standart sapma fark gösterdiğini belirtir [T skoru = (Ölçülen KMY – Genç erişkin ortalama KMY) / Genç erişkin standart sapması].<sup>27</sup> Osteoporoz tanısı, total lumbal vertebra (en az 2 vertebra), femur boyun veya femur total KMY ölçümlerinden T skoru en düşük olan bölge ile konulmaktadır ve şu anda osteoporoz tanısı için altın standarttır.<sup>1, 2, 26, 28</sup>

**Tablo 2.1.** Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümüne Göre Osteoporoz Sınıflaması

Sınıflama	Açıklama	T skoru
<b>Normal</b>	KMY genç erişkin referans ortalamasına göre 1 standart sapma içindedir.	+1,0 ile -1,0 arası
<b>Düşük kemik dansitesi (Osteopeni)</b>	KMY genç erişkin referans ortalamasından 1 standart sapmadan daha düşüktür ancak 2,5 standart sapmadan daha yüksektir.	<-1,0 - > -2,5
<b>Osteoporoz</b>	KMY'nun genç erişkin referans ortalamasından 2.5 ve daha fazla standart sapma düşük olmasıdır.	≤ -2,5
<b>Ciddi osteoporoz (Yerleşik osteoporoz)</b>	KMY'nun genç erişkin referans ortalamasından 2.5 ve daha fazla standart sapma düşük olması ve bir ya da birden fazla fragilite kırığının olmasıdır	≤ -2,5

**Hücresel seviyede osteoporoz**, osteoblastik kemik yapımı ile osteoklastik kemik yıkımı arasında dengenin kurulamamasından oluşmaktadır. Teorik olarak bu dengesizlik birkaç şekilde olabilir:<sup>4</sup>

- Daha fazla osteoklastik aktivite olmak üzere hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivite artabilir (**yüksek döngülü**) veya
- Daha fazla osteoblastik aktivitede olmak üzere hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite azalabilir (**düşük döngülü**).

Postmenopozal osteoporozda her iki durumunda osteoporozu sebep olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Her ne kadar postmenopozal osteoporoz için tam bir konsensus sağlanamamakla birlikte idiyopatik osteoporozun düşük döngülü kemik hastalığı olduğu kabul edilmektedir.<sup>4</sup>

Her ne kadar son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada; sıçanlarda osteoklastik aktivitenin ve insanlarda kemik yıkım parametrelerinin arttığı<sup>29-31</sup> gösterilmişse de, hayvanlarda histomorfometrik incelemeler ve insanlarda biyokimyasal belirteçler ile yapılan çalışmalar sonucunda genel kanı diyabette düşük döngülü osteoporozun olduğu şeklindedir.<sup>32-36</sup>

Osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır. **Primer osteoporoz** her iki cinsten ve her yaşta görülebilir. Ancak sıklıkla kadınlarda menopoza takip eder ve erkeklerde ise ileri yaşlarda görülür. **Sekonder osteoporoz** ise genellikle ilaçlara (glukokortikoid), ve sistemik hastalıklara (hipogonadizm, tirotoksikoz, çölyak hastalığı) bağlı olarak gelişir.<sup>26</sup>

**İskelet kırılabilirliğindeki artış:** (1) büyüme esnasında iskeletin doruk kemik kütlelerine ve kuvvetine ulaşamaması; (2) iskelette hızlı şekilde kemik kaybı

sonucunda yoğunluğun azalması ve mikromimarinin bozulması ve (3) oluşan artmış kemik kaybının yeterli kemik oluşumu ile karşılanamamasına bağlıdır.<sup>15</sup>

Genetik durum doruk kemik miktarının en önemli belirleyicisidir. Ayrıca her iki cinsten de pubertede büyümenin başlatılması ve doruk kemik miktarına ulaşmada östradiyol (E<sub>2</sub>) önemli bir işlev görür.<sup>15</sup> Yanı sıra yeterli doruk kemik kütlesine ulaşabilmek için yaşam tarzı (beslenme, egzersiz) ve diğer dış etkenler (sigara, ilaç, vb.) önemlidir.<sup>2, 15, 26</sup>

**Düşük KMY** için belirteçler; kadın cinsiyet, ileri yaş, östrojen eksikliği, beyaz ırk, düşük vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ), ailede osteoporoz hikayesi, sigara kullanımı ve daha önce kırık hikayesinin olmasıdır.<sup>1, 26</sup>

Her ne kadar düşük KMY **kırık** riskini gösterse de, düşmeye sebep olacak durumlarda bu riski arttırmaktadır. Daha önce düşme hikayesinin olması, fiziksel aktivitede azalma, görme bozukluğu, dengesizlik ve düşmeye sebep olacak çevresel faktörler (halı, eşik gibi) kırık için risk faktörleridir.<sup>15, 26, 37</sup>

Frajilite kırıklarının sıklığı (özellikle kalça ve el bileği) düşmenin sıklığına ve yönüne göre belirlenir.<sup>3</sup> En yüksek kırık riski postmenopozal beyaz ırkta olan kadınlarda vardır.<sup>26</sup>

Kemikte artmış yıkımın ve yetersiz yapımın frajilite kırıklarına nasıl sebep olduğunu anlamak için **remodeling** işlemini iyi anlamak gerekir. Kemik remodeling sürecinde yıkım ve geri dönme (2 hafta) işlemleri hızlı bir şekilde olurken, yapım süreci daha yavaştır (3-6 ay). Bu nedenle **kemik döngüsünü artıran durumlar net kemik kaybı yani osteoporoz ile sonuçlanır.**<sup>3</sup> Sadece pubertal ani büyümede artmış kemik yıkımına rağmen kemik miktarı artar. Bu da

sadece artmış osteoklastik aktivitenin tek başına osteoporozu sebep olmayacağını, aynı zamanda yetersiz yapımın da bu duruma eşlik etmesi gerektiğini göstermektedir.<sup>3</sup>

**Östrojen eksikliği** osteoporoz patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır.<sup>3, 38</sup> Morfolojik çalışmalar ve bazı biyokimyasal belirteçlerin ölçümü sonucunda östrojen eksikliğinin olduğu postmenopozal dönemde, remodelingin arttığı anlaşılmıştır.<sup>39</sup> Östrojen eksikliğinde sadece yıkım artmamakta aynı zamanda yapım da azalmaktadır. Bu nedenle postmenopozal dönemde görülen östrojen eksikliği ciddi kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır.<sup>3</sup> Menopoz sonrası erken dönemde yıllık kemik kaybı trabeküler kemikte %3-5, kortikal kemikte ise %1-3 arasındadır. Menopoz sonrası ilk birkaç yılda doruk kemik kütlelerinin %15'i kaybedilir ve yaşam boyu bir kadında kemik kaybı %30-40'ları bulabilir.<sup>15</sup>

Östrojen eksikliğinde remodeling hızı artmıştır. Östrojen tedavisi ile remodeling hızı dolayısıyla kemik kaybı azalmaktadır. Östrojen bu etkilerini kemik ve kemik iliğindeki çok sayıda hücreyi etkileyerek yapmaktadır.

Özellikle yaşlı hastalarda **kalsiyum eksikliğinin** sekonder hiperparatiroidiye sebep olarak osteoporozun primer nedeni olabileceği düşünülmüştür. Azalmış kalsiyum alımı, ileri yaş ve ek hastalıklara bağlı olarak intestinal kalsiyum emiliminde azalma, hatta **D vitamini** eksikliği sekonder hiperparatiroidi ile sonuçlanır. D vitaminin aktif şekli olan kalsitirol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) sadece intestinal kalsiyum ve fosfor emiliminin uygun şekilde olmasını sağlamamakta ayrıca PTH sentezinin de güçlü bir inhibitörüdür. Bu

nedenle D vitamini eksikliği çift yolla sekonder hiperparatiroidiye sebep olmaktadır. D vitamini eksikliği ve *sekonder hiperparatiroidi* sadece kemik kaybına sebep olmamakta ayrıca nöromusküler bozukluklara bağlı olarak frajilite kırığının en önemli sebebi olan düşme sıklığını da arttırmaktadır.<sup>40-42</sup>

Yapılan çalışmalarda kalsiyum ve D vitamini replasmanının genellikle sekonder hiperparatiroidiyi düzelttiği, kemik yıkımını azalttığı, kemik yapımını arttırdığı, kırık riskini azalttığı ve hatta düşme sıklığını da azalttığı gösterilmiştir.<sup>41</sup> Ancak yeni yapılan çok merkezli bir çalışmada; kalsiyum ve D vitamini replasmanının kırık riskini anlamlı olarak azaltmadığı bildirilmiştir.<sup>43</sup>

### 2.3 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisinde azalma sonucunda gelişen hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetteki uzun süreli hiperglisemi farklı organlarda hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliklere sebep olur.<sup>44</sup>

Birkaç patojenik süreç diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bunlar, pankreas  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün hasarı sonucunda gelişen tam *insülin eksikliğinden* dokuların insüline karşı *direnç* geliştirmesine sebep olan bozukluklar arasında olmaktadır. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında görülen bozuklukların esas sebebi hedef dokuda insülin etkisindeki azalmadır.<sup>44</sup>

Diyabetin önemli bir kısmı 2 tane etiyolojik sebebe bağlıdır. Bunlar insülin eksikliğinin olduğu **tip 1 DM** ve insülin direnci ve direncin üstesinden

gelemeyecek miktarda insülin üretiminde azalma ile seyreden ve daha sık görülen **tip 2 DM**'dir.<sup>44</sup>

#### **DM tanı kriterleri;<sup>44</sup>**

- Hemoglobin A1C (A1C)  $\geq$  %6,5 veya,
- Açlık plazma glukozu (APG)  $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) veya,
- Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozu  $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya,
- Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir andaki plazma glukoz değerinin  $\geq$ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) olması.

#### **2.4 Diabetes Mellitus ve Osteoporoz**

Artan yaş osteoporotik kırıklar için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>9</sup> DM özellikle yaşlı hastaların %20'sini etkileyen ve iyi bilinen komplikasyonlarla seyreden sistemik bir hastalıktır. Diyabetlilerde osteoporotik kırıkların arttığı iyi bilinmektedir.<sup>8-10, 12, 13, 36, 45-59</sup> Diyabetlilerde artan kırığın en önemli sebebi, kemiğin mikromimari yapısı ve kemik kuvvetini gösteren kemik kalitesindeki bozulmadır.<sup>8-11</sup> Ancak osteoporoz tanısında kullanılan ***dansitometrik ölçümler genellikle kemik kalitesini belirleyememektedir.***<sup>9,11</sup>

***Histomorfometrik*** çalışmaların çoğunda diyabetin **düşük döngülü osteopeniye** sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>32-35, 60-62</sup> Burada osteoblast fonksiyonu ve kemik yapımı azalmışken mineralizasyonda sorun yoktur. Özellikle büyüme çağında olan tip 1 DM'de düşük kemik döngüsünün olması doruk kemik miktarına ulaşmayı engeller. Ayrıca bu hastalarda kötü glisemik kontrol sonrası

görülen asidoz ve kalsiüri de kemik yıkımını arttırarak azalmış yapıma kemik kaybını ekler. Bu durum tip 1 DM hastalarında belirgin osteopeniye sebep olur.<sup>32, 36, 63, 64</sup> Düşük kemik döngüsü erişkin tip 2 DM hastalarında kemik kaybını azaltarak o yaş için beklenenden daha yüksek KMY ölçümüne sebep olur. KMY yükselmesine rağmen bu hastalarda kırık fazla görülmektedir. **Düşük kemik döngüsü KMY'den bağımsız kırık riskini arttırır.**<sup>11, 32, 60</sup> Düşük kemik döngüsü nedeni ile remodeling sürecinde yenilenmesi gereken hasarlı kemik onarılamaz ve kırık riskini arttırır. Bu nedenle diyabetik hastalarda klasik osteoporotik kırık lokalizasyonlarına ek olarak atipik yerlerde de (metatars, humerus) kırıklar görülür.<sup>9, 11, 32</sup>

#### **2.4.1 Diabetes Mellitus ve Kemik Mineral Yoğunluğu**

Özellikle tip 2 DM hastalarında olmak üzere, diyabetik hastalarda osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilen KMY ölçümlerinin değeri tartışmalıdır.<sup>8, 11, 13, 65</sup>

Diyabet hastalarında KMY ölçümlerine yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkmıştır. Muhtemelen bu duruma; çalışma dizaynındaki farklılıklar, kemik miktarı ölçme teknikleri, farklı kiloya sahip kişilerin olması, hastalık süresi, aldıkları tedaviler, glisemik durum, diyabet komplikasyonların varlığı veya yokluğu katkıda bulunmaktadır.<sup>11</sup>

Tip 1 DM'li çocuklarda yapılan çalışmalarda KMY ölçümleri genelde kortikal kemikten zengin olan ön koldan single-foton absorptiometri yöntemi ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda kortikal kemikte KMY aynı yaş grubundaki

çocuklarla kıyaslandığında düşük bulunmuştur.<sup>32, 66</sup> Diyabet tanısından sonra ilk birkaç yılda KMY değerleri düşmeye devam ederken daha sonra dengelenmiştir. Bu süreç sonunda KMY değerleri tip 1 DM'li hastalarda kontrol grubuna göre ortalama %10 (Z skorunda 0.8 – 1.0 standart sapma) daha düşük bulunmaktadır.<sup>49, 67</sup>. Ancak küçük bir çalışmada premenopozal tip 1 DM'li kadınlarda lumbal vertebra KMY değerleri artmışken femur boyun değerleri değişmemiştir.<sup>68</sup> Tip 1 DM hastalarında aksiyal iskelette osteopeni daha geç görülmekte ve özellikle diyabetin komplikasyonları, glisemik düzey ve diyabet süresinden etkilenmektedir.<sup>11, 63, 69-71</sup>

Tip 2 DM hastalarında KMY ölçüm değerleri daha tartışmalıdır. Bu hastalarda önceden yapılan çalışmalarda KMY değerleri genellikle düşük olarak bildirilmişken, yeni yapılan çalışmalarda KMY değerleri normal ve genelde yüksek olarak bildirilmektedir.<sup>10, 12, 13, 46-53, 55, 57, 72, 73</sup> Bu çalışmalarda diyabet süreleri ve vücut ağırlıklarının farklı olması KMY ölçümlerindeki uyumsuzluğun en önemli sebebidir.<sup>8, 11</sup> İyi dizayn edilmiş, geniş katılımlı çalışmalarda hem aksiyel iskelette hem de apendiküler iskelette KMY değerleri normal veya yüksek bulunmuştur.<sup>53, 57</sup>

***Diyabetli hastalarda KMY azalmasına sebep olan durumlar;<sup>8, 10</sup>***

- Artmış idrar kalsiyum atılımı sonucunda negatif kalsiyum dengesi (diyabet tedavisi ile idrarda kalsiyum atılımı düzelmektedir).

- Fonksiyonel hipoparatiroidi (artmış idrar kalsiyum atılımının sekonder hiperparatiroidiye sebep olması beklenirken, diyabetli hastalarda bu durum olmamaktadır).
- Özellikle nefropatisi olan hastalarda D vitamini metabolizmasının bozulması.
- İnsülin eksikliği veya insüline cevapsızlık;
  - İnsülin iskelette differansiye olmuş osteoblast fonksiyonunu uyararak kemik matriks yapımını arttırmakta ve mineralizasyona katkıda bulunmaktadır.<sup>74, 75</sup>
  - İnsülin, seks hormon bağlayıcı globulinin sentezini inhibe etmek suretiyle serbest öströjen ve androjen seviyelerini yükseltmekte ve böylece seks hormonlarının kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkilerini arttırmaktadır.<sup>75, 76</sup>
  - İnsülin, hem karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) yapımını arttırmakta hem de IGF-1'e yapısal benzerlik göstermesi nedeni ile IGF-1 reseptörlerine bağlanmaktadır. IGF-1 kemik yapımı için önemli bir düzenleyicidir. Osteoblastları uyarmakta, kemik kollajen sentezini ve preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu arttırmaktadır. Bu nedenle kemik kütlelerinde ve KMY'de artışa katkıda bulunmaktadır.<sup>9, 75-78</sup>

KMY'de azalmaya ek olarak **kollajenin glikozilasyonu** da kemiğin biyomekanik dayanıklılığını bozan diğer bir durumdur. Hemoglobinin

glikolizasyonuna benzer şekilde kollajende de glikolizasyon gelişir. Bu durum kemik metabolizmasını ve kemik kuvvetini olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>79-81</sup>

**Obezite**, KMY ve kemik kalitesi üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle osteoporozu karşı koruyucudur.<sup>82, 83</sup> Erişkinlerde hem vücut ağırlığı hem de VKİ osteoporoz için pozitif belirleyicilerdir. Yani VKİ yüksek olanlarda kemik kütlesi artmıştır. Vücut ağırlığının kemiğe uyguladığı yük, kemik kütlesi ve KMY'deki artışın en önemli sebebidir.<sup>82, 84</sup> Dolayısıyla VKİ yüksek olan hastalarda frajilite kırıkları VKİ düşük olanlara göre daha az görülmektedir.<sup>58, 85</sup>

İnsülin düzeyleri obezlerde genellikle artmıştır. Bu nedenle **obez kişilerde vücut ağırlığının kütle etkisine ek olarak hiperinsülinemi de kemik kütlesini ve KMY'yi arttırmaktadır.**<sup>75, 76</sup>

Seks hormon bağlayıcı globulinin obezitede azalması sonucunda **seks steroidlerinin** serbest formları plazmada artar. Ayrıca postmenopozal obez kadınlarda periferik dokularda bulunan aromataz enzim aracılığı ile androjenlerin estrona dönüşümü artar. Bu durum osteoporozu sebep olan gonadal hormon eksikliğinden koruyarak osteoporozu karşı koruyucu olmaktadır.<sup>86, 87</sup>

Tip 2 DM hastalarının büyük çoğunluğu obezdir. Tip 2 DM hastalarında KMY değerlerinin tip 1 DM hastalarına göre daha iyi olmasının nedenlerinden biri obezitedir.<sup>8, 10, 88</sup> DM hastalarında obezitenin KMY ölçümleri üzerine olan bu olumlu etkilerine ek olarak obezite kırığa karşı da korumaktadır.<sup>8</sup>

## 2.4.2 Diabetes Mellitus ve Kırık Riski

KMY ölçümlerindeki bu çelişkili sonuçların aksine hem tip 1 DM'de hem de tip 2 DM'de özellikle kalçada olmak üzere osteoporotik kırıklar belirgin olarak artmıştır.<sup>8-10, 12, 13, 45-59, 64, 70, 89</sup> Bozulmuş glukoz metabolizmasının kemik metabolizması üzerine olan olumsuz etkileri, diyabet komplikasyonlarına bağlı hastalıklar ve muhtemelen düşmedeki artış kırıkları anlamlı derecede arttırmaktadır.

Son yıllarda yapılan toplum temelli çalışmalarda, tip 1 ve tip 2 DM hastalarında kırıkların daha erken yaşta olduğu görülmüştür.<sup>54</sup> Hem erkek hem de kadın diyabetik hastalarda özellikle kalça olmak üzere tüm kemik bölgelerinde kırık riski artmıştır.<sup>45, 48, 50, 52, 54, 89</sup>

Diyabetik hastalarda tarsal ve metatarsal stres kırığı oldukça sık görülmektedir. Genel popülasyona göre tip 1 DM'li bir hastanın ayak kırığı geçirme riski 2.9 kattır.<sup>90</sup> Yine diyabetik hastalarda distal radius kırığı kontrol grubundan 2.4 kat daha fazla görülmektedir.<sup>89</sup>

Yaşlı diyabetiklerde vertebralarda kırık riski diğer iskelet bölgelerine göre az da olsa kontrol grubundan 1.09 kat fazla olmaktadır.<sup>57</sup>

Ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden kalça kırıkları diyabetiklerde diyabeti olmayanlara göre çok fazla görülmektedir. Tip 1 DM'li bir hastada kalça kırığı görülme riski, VKİ ve yaş faktörlerini düzeltildikten sonra kontrol grubuna göre 6.9 - 12.25 kat daha fazla görülmektedir.<sup>12, 52, 54</sup> Tip 2 DM'de ise kalça kırığı riski 1.5 – 2.66 kattır. Tip 2 DM hastalarında hastalık süresinin uzaması ve kan

şekeri regülasyonu için insüline ihtiyaç duymaları riski daha da arttırmaktadır.<sup>12, 52, 57, 64</sup>

Artmış kırık riskine *diyabetin komplikasyonları* da katkıda bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği olan ve transplantasyon yapılan hastalarda bu durum iyi dökümente edilmiştir.<sup>91, 92</sup> Nöropatisi olan diyabetik hastalarda, hareketin azalması ve nöropatinin kendisi kemik mineral kaybına sebep olarak kırık riskini arttırmaktadır.<sup>58, 92</sup> Anjiyopati de kemiğin beslenmesini bozarak kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkiler.<sup>89</sup> Kırık iyileşmesinde gecikmede diyabetik hastalarda bir sorundur.<sup>8, 93-98</sup> Diyabetik hastada komplikasyonların varlığında KMY daha düşük ve kırık oranları daha fazladır.

Diyabetli hastalarda KMY ve kemik kuvvetindeki değişikliklere ek olarak **düşmelerde artmıştır.** Hipoglisemi, retinopatiye bağlı görme bozukluğu, nöropatiye bağlı kas zayıflığı ile denge bozuklukları düşmeyi ve dolayısı ile kırıkları artırmaktadır.<sup>99, 100</sup>

Tip 2 DM hastaları tip 1 DM hastalarına göre daha yüksek VKİ'ne sahip olduklarından düşme sonrası kemiğe yönelen enerji yumuşak doku tarafından emilir. Bu nedenle tip 2 DM hastalarında düşme sonrası tip 1 DM hastalarına göre daha az kırık gelişir.<sup>51, 52, 85, 101, 102</sup>

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan *tiyazolidinediyonlar (THZ)* osteoporotik kırıkları arttırmaktadır. THZ'ler peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) nükleer transkripsiyon faktörünün agonistidir. PPAR- $\gamma$  mRNA ekspresyonu kemik iliği stromal hücreler, osteoblastlar ve osteoklastlarda gösterilmiştir. PPAR- $\gamma$  aktivasyonu ile stromal hücrelerde adiposit spesifik genler

artar. Normalde kemik oluşum sürecine y6nlenmesi beklenen stromal h6cre adiposit olur. THZ kullanımı ile kemik yapımı ve kalitesi azalır. THZ kullanımı sonrası KMY 6lç6mlerinde belirgin değişiklik g6zlenmezken kırıklar artmıştır.<sup>103-</sup>  
105

6zetle; Tip 1 DM'li bir hastada KMY 6lç6mleri genelde d6ř6kt6r ve kırık riski 6zellikle apendik6ler kemikte belirgin olarak artmıştır. Tip 2 DM hastalarında KMY 6lç6mleri normal veya y6ksek olmasına rağmen kırık riski artmıştır. Tip 1 DM'lu hastalar osteoporotik kırık için y6ksek riske sahiptirler, tip 2 DM hastaları ise orta derecede riske sahiptir. ***Kırık riskini belirlemek için osteoporoz tanısında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen DXA y6ntemi ile KMY 6lç6mleri diyabetik hastada kırık riskini belirlemede yetersiz kalmaktadır.***

## **2.5 Histomorfometrik 6lç6mler:**

Osteoporoz ile ilgili bilgiler arttıkça osteoporoz tanımında değişmeler olmuştur. 6nceleri sadece mekanik g6c6 engelleyecek d6zeyde kemik miktarında azalma olarak tanımlanmışken, kemik mikro yapısı ve kemik kalitesi osteoporoz tanısında 6n plana çıkmıştır.<sup>4,5</sup>

Kemiğin mimarisi, d6ng6s6, hasar birikimi ve mineralizasyonu kemik kalitesini belirlemektedir. Yaş ile kemik k6tlesinde değişme olmasa da kemik kalitesi azalmakta ve kırıklara sebep olmaktadır. 6zellikle trabek6ler kemik yapısında olan değişmeler sonucunda bu durum gelişmektedir. Bu nedenle metabolik kemik hastalıkları ve osteoporoz tanısında kemik kalitesini

değerlendirmek için trabeküler kemiklerden histomorfometrik ölçümler önerilmektedir.<sup>5-7, 61, 106-108</sup>

İki boyutlu histolojik kesit 3 boyutlu yapılara ışık tutmaktadır. Histolojik incelemelerde 4 ana ölçüm alınabilmektedir. Bunlar; sayı, alan, uzunluk ve noktalar veya çizgiler arasındaki uzaklıktır. Bu ölçümler sonucunda birçok dokunun 3 boyutlu yapısı resmedilebilir. Ancak kemikte bu durum biraz farklıdır. Diğer dokuların aksine mikroskop altında kemiğin 3 boyutlu yapısını belirlemek pek kolay değildir. Yine de yapılan standardizasyonlar ile kemik histomorfometrik ölçümler; kemik yapısı, kalitesi ve kuvveti hakkında yorum yapmamızı sağlamaktadır.<sup>109</sup>

Kemik histomorfometrik ölçümler birçok kemik materyalinde uygulanabilir. Ancak, histomorfometrik ölçümlerde standardizasyonun sağlanabilmesi için; insanda iliak kanattan elde edilmiş kemik ve hayvan çalışmalarında ise uzun kemiklerin gövdesinin kullanılması önerilmektedir.<sup>109, 110</sup> Histolojik açıdan transiliak biyopsi tüm kemiği temsil etmektedir.<sup>109</sup>

Kemik histomorfometrik ölçümlerinde çok sayıda ölçüm belirtilmiştir.<sup>109</sup>

- Alan ölçümleri
  - Doku hacmi [Tissue volume (TV)]
  - Kemik hacmi [Bone volume (BV)]
  - Osteoid hacmi [Osteoid volume]
  - Mineralize olmuş hacim [Mineralized volume (Md.V)]
  - Kemik dışındaki tüm dokuların hacmi [Void volume (Vd.V)]
  - Kemik iliği hacmi [Marrow volume (Ma.V)]

- Fibröz hacim [Fibrosis volume (Fb.V)]
- Kanal hacmi [Canal volume (Ca.V)]
- Hücre hacmi [Cell volume (Ce.V)]
- Sitoplazmik hacim [Cytoplasmic volume (Cy.V)]
- Çekirdek hacmi [Nuclear volume (Nc.V)]
- Uzunluk ölçümleri
  - Kemik ara yüzeyi [Bone interface (BI)]
  - Kemik yüzeyi [Bone surface (BS)]
  - Osteoid yüzeyi [Osteoid surface (OS)]
  - Aşınmış yüzey [Eroded surface (ES)]
  - Sessiz yüzey [Quiescent surface (QS)]
  - Mineralize olmuş yüzey [Mineralised surface (Md.S)]
  - Osteoblast yüzeyi [Osteoblast surface (Ob.S)]
  - Tek etiketli yüzey [Single labeled surface (sL.S)]
  - Çift etiketli yüzey [Double labeled surface (dL.S)]
  - Osteoklast yüzeyi [Osteoclast surface (Oc.S)]
  - Geri dönme yüzeyi [Reversal surface (Rv.S)]
- Uzaklık ölçümleri
  - Kortikal kalınlık [Cortical thickness (Ct.Th)]
  - Duvar kalınlığı [Wall thickness (W.Th)]
  - Mineralize kalınlık [Mineralised thickness (Md.Th)]
  - Osteoid kalınlığı [Osteoid thickness (O.Th)]
  - Trabeküler kalınlık [Trabecular thickness (Tb.Th)]

- İntertisyel kalınlık [Interstitial thickness (It.Th)]
- Trabekül çapı [Trabecular diameter (Tb.Dm)]
- Kanal yarıçapı [Canal radius (Ca.Rd)]
- Hücre yüksekliği [Cell height (Ce.Ht)]
- Sayı ölçümleri
  - Osteoblast sayısı [Osteoblast number (N.Ob)]
  - Osteoklast sayısı [Osteoclast number (N.Oc)]
  - Osteosit sayısı [Osteocyte number (N.Ot)]
  - Çekirdek sayısı [Nuclear number (N.NC)]
  - Kanal sayısı [Canal number (N.Ca)]
  - Aşınma sayısı [Erosion number (NE)]

Yukarıda tanımlanan ölçümlerden türemiş ölçümler de oluşturulmaktadır. Trabekül sayısı (Tb.N)  $[(BV/TV)/Tb.Th]$  formülü ile hesaplanmaktadır. Trabeküler aralık (Tb.Sp) ise  $[(1/Tb.N) - Tb.Th]$  formülü ile hesaplanmaktadır. Diğer türemiş ölçümler; mineralizasyon yüzeyi, mineral appozisyon hızı, osteoid apozisyon hızı, mineral oluşma hızı, kemik yapım hızı, kemik yıkım hızı, yapım süreci, yıkım süreci, sessiz dönem, vb. Sonuç olarak kemiğin yapısı ve dinamik fonksiyonları ile ilgili ölçümler histomorfometrik yöntemler ile bakılabilmektedir.<sup>109</sup>

İn vitro ortamda yüksek çözünürlüğe sahip, yüksek dozda radyasyon uygulanarak kemiğin 3 boyutlu ölçümleri bilgisayarlı tomografi (Mikro CT) ile alınabilmektedir. Bu teknik ile histomorfometrik ölçümler paralellik

göstermektedir. Ancak uygulanan radyasyon dozunun çok yüksek olması nedeni ile klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır.<sup>5, 61, 62, 111, 112</sup>

Bu tanısal yöntemlere ek olarak yine hayvan çalışmalarında kullanılan kemiğin esnekliği, kırılabilirliği ile ilgili çok sayıda biyomekanik çalışma vardır.<sup>29</sup> Diyabet ile ilgili yapılan biyomekanik çalışmaların çoğunda kemiğin esnekliğinin azaldığı ve kırılabilirliğinin arttığı gösterilmiştir.<sup>96, 113</sup>

### **3. GEREÇ ve YÖNTEMLER**

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmıştır. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nca onaylandı (Karar No:183/2009). Bilgilendirmiş olur formunu okuyup imzalayan gönüllüler çalışmaya alındı.

#### **3.1 Hasta ve Kontrol Grupları**

Çalışmaya, Kasım 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda osteoporotik kalça kırığı nedeni ile veya osteoporoz olsun ya da olmasın kalça bölgesinden kırık dışı nedenlerle operasyon yapılan, 16 tane tip 2 DM'li ve 9 tane diyabeti olmayan postmenopozal kadın hasta alındı.

##### **3.1.1 Çalışmaya alınma kriterleri:**

- Diyabet grubu;
  - $\geq 50$  yaş.
  - Postmenopozal tip 2 DM tanısı ile takip edilen kadınlar.
    - Bir yıldan uzun süredir amoneresi olan hastalar menopoz kabul edildi.
    - Daha önce tip 2 DM tanısı alan hastalar, diyabet kabul edildi.
  - Vücut kitle indeksi:  $>18,5 \text{ kg/m}^2 - < 40 \text{ kg/m}^2$ .
  - Ortopedi kliniğinde operasyonu planlanan hastalar.

- Kontrol grubu;
  - $\geq 50$  yaş.
  - Açlık plazma glukozu  $< 100$  mg/dL.
  - Postmenopozal kadınlar.
    - Bir yıldan uzun süredir amoneresi olan hastalar menopoz kabul edildi.
  - Vücut kitle indeksi:  $>18,5$  kg/m<sup>2</sup> -  $<40$  kg/m<sup>2</sup>.
  - Ortopedi kliniğinde operasyonu planlanan hastalar.

### 3.1.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- Diyabet grubu;
  - Tip 1 DM.
  - Serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dL üzerinde olanlar.
  - Menopoz için hormon replasmanı alıyor olmak.
  - Kemik yapım ve yıkımını etkileyecek sistemik hastalıklar.
  - Kemiğin metabolik hastalıkları.
  - Glukokortikoid kullanımı.
  - Kemik yapım – yıkımını etkileyebilecek ilaç kullanımı (osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçlar dışında).
  - Primer sistemik romatolojik problemi olan hastalar.
  - Karaciğer hastalığı olan hastalar.
  - Malignitesi olan hastalar.
  - Ciddi psikiyatrik bozuklukları olan hastalar.
  - Alkol kullanımı.

- Kontrol grubu
  - Diyabet tanısı almış olmak.
  - Serum kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl üzerinde olanlar.
  - Menopoz için hormon replasmanı alıyor olmak.
  - Kemik yapım ve yıkımını etkileyecek sistemik hastalıklar.
  - Kemiğin metabolik hastalıkları.
  - Glukokortikoid kullanımı.
  - Kemik yapım – yıkımını etkileyebilecek ilaç kullanımı (osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçlar dışında).
  - Primer sistemik romatolojik problemi olan hastalar.
  - Karaciğer hastalığı olan hastalar .
  - Malignitesi olan hastalar.
  - Ciddi psikiyatrik bozuklukları olan hastalar.
  - Alkol kullanımı.

### **3.2 Çalışma Protokolü:**

#### **3.2.1 Bilgilendirilmiş olur formunun imzalanması:**

Yapılan işlem girişimsel bir işlem olduğu için yukarıda belirtilen kriterleri sağlayan hastalara, yapılacak çalışmanın amacı ve işlemler ile ilgili gerekli bilgiler verildi. Bu bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalara çalışma protokolü uygulandı.

### 3.2.2 Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü:

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) DXA yöntemi kullanılarak (Hologic QDR 4500 Acclaim Series Elite densitometer; Hologic Inc., Waltham, MA, USA) lumbal vertebra ve proksimal femur bölgelerinden yapıldı. Lumbal 1-4, femur boynu ve femur total bölgelerinden KMY ölçümleri  $\text{g}/\text{cm}^2$  olarak alındı ve aynı bölgelerin T skorları hesaplandı.

### 3.2.3 Biyokimyasal ölçümler:

Hastalardan, en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00 – 10.00 arasında periferik venöz kan örnekleri alındı.

- Serum parametreleri için yaklaşık 10 ml kadar kan kırmızı kapaklı biyokimya tüplerine alındı. Kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılarak analiz edildi. Serum **glukoz**, **kalsiyum**, **fosfor**, **albümin**, düzeyleri kolorometrik yöntemle hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde (Abbott Architect c16000, Chicago, IL-USA) analiz edildi. Serum **PTH**, **serbest T4**, **tirotropin (TSH)** ve **E<sub>2</sub>** düzeyleri “chemiluminescent immunometric assay” ile (Advia Centaur-Siemens Medical Solutions Diagnostics, Deerfield, IL-USA) analiz edildi. Serum **IGF-1** düzeyleri “immunoradiometric assay” (IRMA) ile (DSL-5600, Diagnostic System Laboratories Inc. Webster, TX, USA) analiz edildi.
- **A1C** için etilendiamintetraasetikasilikli (EDTA) mor kapaklı tüplere yaklaşık 5 ml kadar kan alındı. A1C analizi tam kanda yapıldı. A1C

ölçümü “High Performance Liquid Chromatography” (HPLC) yöntemi (Shimatzu, Tokyo, Japan) kullanılarak hazır kitlerle (Immuchrome) “ultraviolet-visible spectroscopy” (UV-VIS) detektörlerle analiz edildi.

- **Plazma** örnekleri için yine EDTA’lı tüplere yaklaşık 5 ml kadar kan alındı. Kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazma kısmı ayrılarak analiz edildi. Plazmada **25 OH vitamin D** ölçümü HPLC yöntemi (Shimatzu, Tokyo, Japan) kullanılarak hazır kitlerle (Immuchrome) UV/VIS detektörlerle analiz edildi.

Çalışmaya alınan hastalar 24 saatlik idrarlarını hemşire gözetiminde 1. gün sabah 08.00’de idrarlarını tuvalete yaptıktan sonra ertesi gün saat 08.00’deki idrarı da dâhil olmak üzere çıkardıkları tüm idrarlar toplandı. 24 saat boyunca toplanan idrar hacimleri hesaplandıktan sonra yaklaşık 10 ml kadar idrar, laboratuara biyokimyasal analiz için gönderildi.

- İdrarda **kalsiyum ve fosfor** düzeyleri kolorometrik yöntemle hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde (Abbott Architect c16000, Chicago, IL-USA) analiz edildi.
- **Mikroalbümin** düzeyi ise nefelometrik yöntemle hazır kitler (Siemens) kullanılarak otoanalizörde (BNProSpec, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Deerfield, IL-USA) analiz edildi.

### **3.2.4 Kemik biyopsisi:**

Kemik biyopsileri operasyon sırasında alındı. Spinal veya genel anestezi sonrası primer patolojilerine yönelik operasyonu planlanan hastalarda, anestezinin etkisi başladıktan sonra anteriör süperior iliak krestin 2 cm altından açılan küçük bir kesiden girilerek, 7,5 mm iç genişliğe sahip olan trokar ile kemikten biyopsi alındı. Alınan biyopsi materyali formaldehid içeren solüsyona konularak incelemenin yapılacağı laboratuara ulaştırıldı.

#### **3.2.4.1 Biyopsi materyalinin histolojik incelemesi:**

Alınan kemik örnekleri %10'luk nötral formalinde 72 saat tespit edildikten sonra Decastro solüsyonunda her gün solüsyon tazelenerek, 30-45 gün sonunda dekalsifiye olmaları sağlandı. Daha sonra dekalsifiye kemik dokular alışılmış ışık mikroskop takibinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 6-7µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin – eosin (H-E) boyama yöntemi uygulandı. Elde edilen camlar Leica DM4000 (Almanya) bilgisayar donanımlı foto-ışık mikroskopta resimlendirildi.

Ölçümler için aynı mikroskoba ait Qwin paket programı kullanıldı. Bu programda her camdan rastgele seçilen 1mm<sup>2</sup> lik alanda kemik doku oranı hesaplandı. Aynı alanda rastgele seçilen 6 bölgeden trabekül kalınlıkları ölçülerek, ortalama trabekül kalınlıkları mikrometre (µm) cinsinden hesaplandı.

### **3.3 İstatiksel Analiz:**

Değerler ortanca (en alt - en üst) olarak verilmiştir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışma değişkenleri arasındaki bağıntıların test edilmesinde Spearman korelasyon analizi, bağımsız risk faktörlerinin tespitinde ise lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Testler sonucunda elde edilen p değeri  $<0.05$  ise test sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Özellikleri

Çalışmaya toplam 16 postmenopozal tip 2 DM hastası alındı. Diyabeti olmayan postmenopozal kontrol grubuna ise 9 hasta alındı. Diyabet grubunda ortalama yaş 67,0 (52,00-84,00) yıl iken kontrol grubunda ortalama yaş 75,00 (61,00 – 88,00) yıl olarak saptandı. Yaşlar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0,22$ ).

Diyabet ve kontrol grubunda vücut ağılıkları ve VKİ değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Diyabet ve kontrol grubu arasında biyokimyasal parametreleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Beklenildiği üzere diyabetik hastalarda APG ve A1C değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu [sırasıyla APG için 167,00 (86,00 - 357,00) ve 91 (56,00 - 98,00), A1C için 6,00 (5,00 - 9,70) ve 4,90 (4,20 - 5,20], ( $p<0.001$ ). Diğer biyokimyasal parametrelerde diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında belirgin fark izlenmedi (Tablo 4.1).

Diyabet ve kontrol grubunun KMY ölçümleri ile histolojik ölçümleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre tüm alanlarda KMY ölçümleri daha yüksek bulundu. Ancak sadece lumbal bölgeden yapılan ölçümlerde bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Histolojik incelemelerde de diyabetik olan gruptan alınan ölçümler kontrol grubuna göre

daha yüksek bulundu. Kemik doku oranında bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılık düzeyine oldukça yakındı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Diyabet ve kontrol grubunda vücut ağırlığı, VKİ ve biyokimyasal incelemeler

	Diyabet grubu	Kontrol grubu	P
Sayı (n)	16	9	-
Vücut ağırlığı (kg)	75,00 (50,00 – 90,00)	70,00 (63,00 – 96,00)	0,95
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.3 (19.5-37.5)	27.2 (23.0-35.4)	0.36
Kalsiyum (mg/dL)	8,80 (8,00 - 10,20)	8,70 (8,00 - 10,00)	0,96
Fosfor (mg/dL)	3,50 (2,80 - 4,40)	3,20 (2,10 - 3,90)	0,09
Albümin (g/dL)	3,80 (3,30 - 4,90)	3,80 (3,20 - 4,80)	0,91
Serbes T4 (ng/dL)	1,23 (0,94 - 1,52)	1,22 (0,87 - 1,55)	0,66
TSH (mIU/mL)	1,03 (0,36 - 4,33)	1,91 (0,38 - 4,13)	0,36
IGF-1 (ng/mL)	98,50 (42,00 - 284,40)	80,90 (56,60 - 223,10)	0.66
25 OH vitamin D (ng/mL)	6,20 (4,50 - 27,40)	5,00 (1,00 - 20,00)	0,10
PTH (pg/mL)	54,80 (12,90 - 99,70)	66,90 (20,20 - 129,00)	0,39
E <sub>2</sub> (pg/mL)	10,17 (0,00 - 32,35)	10,60 (1,12 - 21,46)	0,99
İdrar kalsiyumu (mg/gün)	31,50 (1,50 - 133,95)	20,50 (9,00 - 84,50)	0,25
İdrar fosforu (mg/gün)	0,32 (0,12 - 1,20)	0,50 (0,21 - 1,31)	0,32
Mikroalbümin (mg/gün)	7,27 (3,80 - 59,69)	14,99 (3,45 - 100,00)	0,22

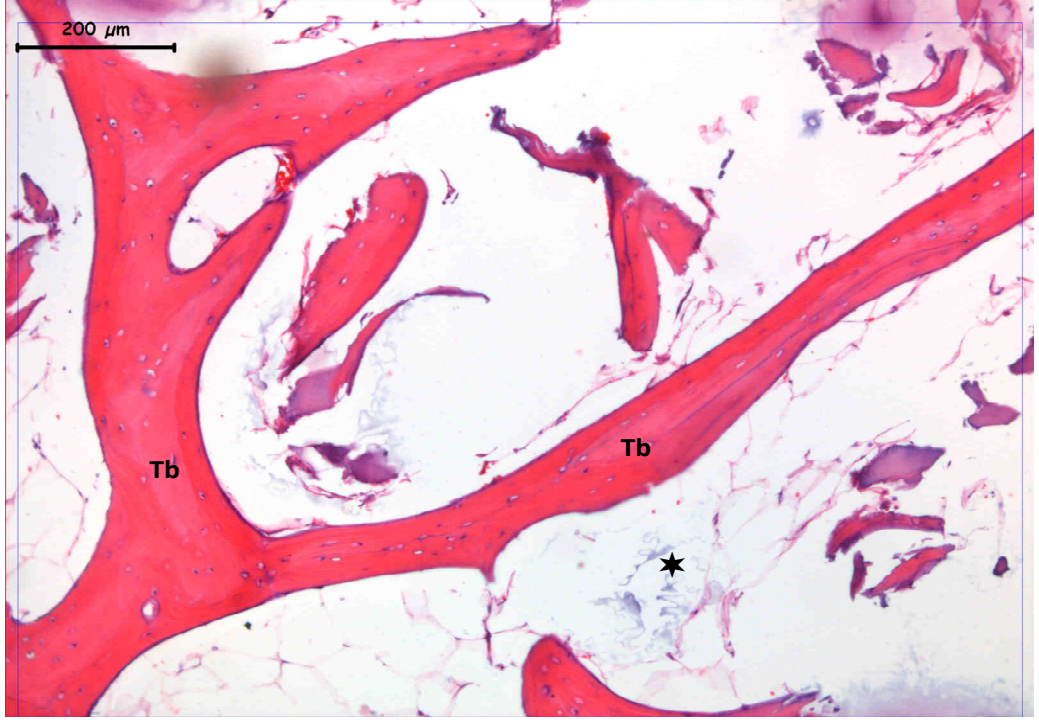
Değerler ortanca (en düşük – en yüksek) olarak verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grubunda KMY ve histomorfometrik ölçümler

	Diyabet grubu	Kontrol grubu	P
<b>Sayı (n)</b>	16	9	-
<b>L1-4 KMY (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,92 (0,75 - 1,12)	0,80 (0,58 - 1,11)	<b>0,04</b>
<b>L1-4 KMY (T skoru)</b>	- 1,19 (- 2,70 - 0,67)	- 2,23 (- 4,25 - 0,55)	<b>0,04</b>
<b>Femur Boyun KMY (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,69 (0,51 - 0,94)	0,66 (0,44 - 0,71)	0,16
<b>Femur Boyun KMY (T skoru)</b>	- 1,88 (- 3,87 - 0,42)	- 2,39 [- 4,57 - (- 1,89)]	0,12
<b>Femur Total KMY (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,93 (0,60 - 1,17)	0,82 (0,62 - 0,90)	0,11
<b>Femur Total KMY (T skoru)</b>	- 0,35 (- 3,16 - 1,62)	- 1,34 [- 2,93 - (- 0,62)]	0,09
<b>Kemik Doku Oranı (%)</b>	28,23 (8,45 - 74,31)	19,07 (2,64 - 30,99)	<b>0,07</b>
<b>Trabeküler Kalınlık (µm)</b>	285,56 (196,46 - 865,58)	256,98 (117,79 - 38615)	0,23

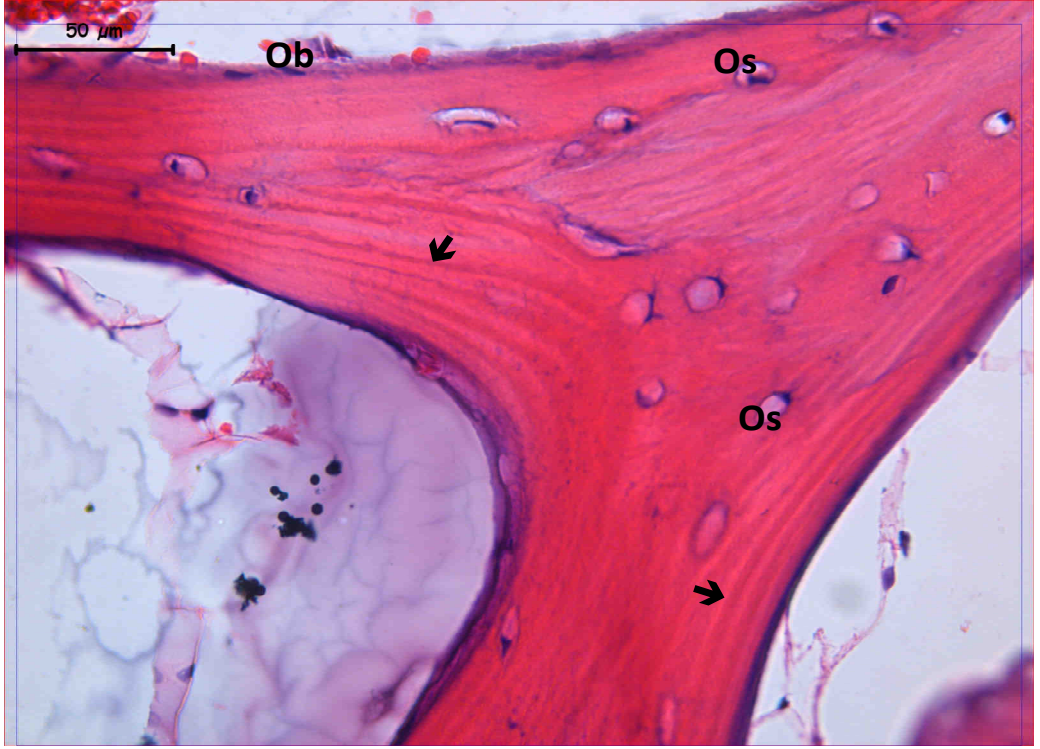
Değerler ortanca (en düşük - en yüksek) olarak verilmiştir.

Diyabetik ve kontrol grubunda çalışılan kemik örnekleri Şekil 4.1-3'te verilmiştir. Diyabetik hastalarda histomorfometrik ölçümler daha iyi olmasına rağmen lamellerde kollajen yapının düzensizliği dikkati çekti (Şekil 4.1 - 3).



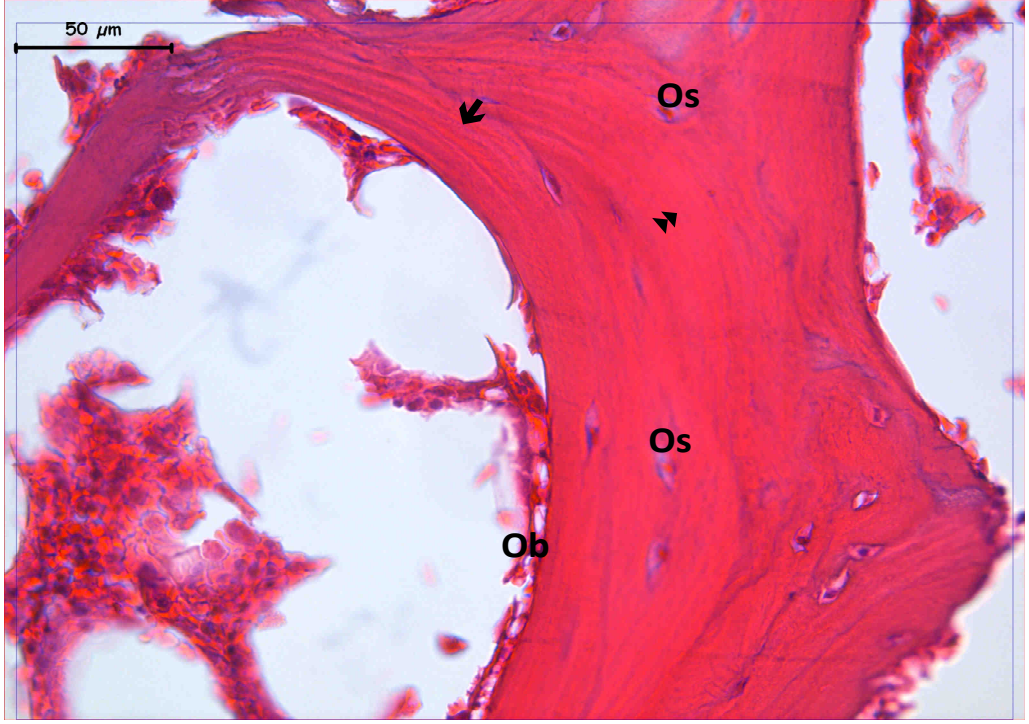
**Şekil 4.1.** Kontrol grubundan bir kesit.

Küçük büyültmeli incelemelerde bir ağ görünümü sergileyen trabeküller belirgin olarak görülüyor. Ara dokunun ağırlıklı olarak yağ dokudan oluştuğu dikkati çekiyor. (Tb: Trabekül, \*: yağ doku, H-E X100) (62 yaşında diyabet ve osteoporozu olmayan kadın hasta)



**Şekil 4.2.** Kontrol grubundan bir kesit (aynı hasta).

Büyük büyültmeli incelemelerde trabekül yüzeyinde yassı çekirdekli osteoblastlar dikkat çekiyor. Hücrelerin yassı çekirdekleri inaktif olduklarının bir göstergesi olarak görülüyor. Osteositler lameller boyunca **düzenli** dağılımları ile izleniyor. Kemik lamelleri trabekül boyuna yerleşmiş olarak **düzenli** ve normal yapıda. (Ob: osteoblast, Os: osteosit, ↓: kemik lamelleri H-E X400).



**Şekil 4.3.** Diyabet grubundan bir kesit.

Büyük büyültmeli incelemede osteoblastlar trabekül çevresinde belirgin olarak izleniyor. Osteositler lakunalarda inaktif formu olan yassı şekilleri ile karakterize. Kemik lamellerinin bir bölümü normal seyrinde izlenirken, bir grubunda kollajenlerin özgün lamel yapısının bozulduğu izleniyor. Ob. Osteoblast, Os: osteosit, **↓**: düzenli kemik lamelleri, **▶▶**: düzensiz kemik lamelleri (H-E X400).

## 4.2 Korelasyon Analizleri:

Diyabet grubunda, kontrol grubunda ve tüm hastalarda (DM + Kontrol grubu) KMY ve histomorfometrik ölçümlerin birbirleri ile korelasyonuna bakıldığında (Tablo 4.3);

- L1-4 KMY ölçümlerinin sadece kontrol grubunda femur boyun KMY değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, femur total ve histomorfometrik ölçümler ile korelasyon göstermediği saptandı.
- Femur boyun ve femur total KMY ölçümleri tüm gruplarda birbirleri ile kuvvetli derecede ilişkiliydi.
- Hem diyabetik grupta hem de toplam hastalarda kemik doku oranı kalça ölçümleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu.
- Trabeküler kalınlık ölçümleri ise toplam hasta grubunda kalça ölçümleri ve kemik doku oranı ile pozitif korelasyon gösterirken diyabet ve kontrol gruplarında hiçbir parametre ile korelasyon göstermiyordu.

Diyabet grubunda, kontrol grubunda ve tüm hastalarda demografik verilerin KMY ve histomorfometrik ölçümler ile korelasyonu Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Diyabet grubunda, diyabet süresi ile KMY ve histomorfometrik ölçümlerin ilişkisine bakıldığında; diyabet süresinin KMY ölçümleri ve histomorfometrik ölçümler ile korelasyonu saptanmadı.

Biyokimyasal ölçümlerin KMY ve histomorfometrik ölçümler ile ilişkisine baktığımızda, kontrol grubunda femur boyun [ $r= 0,68$ ,  $p= (0,06)$ ], femur total [ $r= 0,81$ ,  $p= (0,02)$ ] KMY ölçümleri ve kemik doku oranı [ $r= 0,68$ ,  $p= (0,04)$ ]

ölçümlerinin sadece 25 OH vitamin D düzeyi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği saptandı.

**Tablo 4.3.** KMY ve histomorfometrik ölçümler arasındaki ilişki

r (p)		L1-4 KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Femur Boyun KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Femur Total KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Kemik Doku Oranı (%)	Trabeküler Kalınlık (µm)
L1-4 KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Diyabet	-				
	Kontrol	-				
	Toplam	-				
Femur Boyun KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Diyabet	0,05 (0,87)	-			
	Kontrol	<b>0,70 (0,05)</b>	-			
	Toplam	0,28 (0,20)	-			
Femur Total KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Diyabet	0,08 (0,78)	<b>0,82 (&lt;0,001)</b>	-		
	Kontrol	0,45 (0,26)	<b>0,85 (&lt;0,01)</b>	-		
	Toplam	0,30 (0,16)	<b>0,86 (&lt;0,001)</b>	-		
Kemik Doku Oranı (%)	Diyabet	0,14 (0,58)	<b>0,52 (0,04)</b>	<b>0,50 (0,06)</b>	-	
	Kontrol	0,20 (0,61)	0,44 (0,27)	0,43 (0,29)	-	
	Toplam	0,24 (0,25)	<b>0,60 (&lt;0,01)</b>	<b>0,61 (&lt;0,01)</b>	-	
Trabeküler Kalınlık (µm)	Diyabet	-0,07 (0,98)	0,36 (0,19)	0,33 (0,23)	<b>0,72 (&lt;0,01)</b>	-
	Kontrol	0,53 (0,14)	0,58 (0,13)	0,24 (0,57)	0,57 (0,11)	-
	Toplam	0,20 (0,34)	<b>0,50 (0,01)</b>	<b>0,45 (0,03)</b>	<b>0,68 (&lt;0,001)</b>	-

**Tablo 4.4** Demografik özellikler ile KMY ve histomorfometrik ölçümler arasındaki ilişki.

r (p)		L1-4 KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Femur Boyun KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Femur Total KMY (g/cm <sup>2</sup> )	Kemik Doku Oranı (%)	Trabeküler Kalınlık (µm)
Yaş (yıl)	Diyabet	-0,21 (0,44)	<b>-0,68 (&lt;0,01)</b>	<b>-0,59 (0,02)</b>	<b>-0,49 (0,05)</b>	-0,28 (0,29)
	Kontrol	-0,23 (0,54)	0,04 (0,93)	-0,17 (0,69)	-0,13 (0,73)	-0,09 (0,81)
	Toplam	-0,26 (0,21)	<b>-0,53 (0,01)</b>	<b>-0,52 (0,01)</b>	<b>-0,45 (0,03)</b>	-0,29 (0,16)
Vücut ağırlığı (Kg)	Diyabet	0,12 (0,66)	<b>0,49 (0,07)</b>	<b>0,74 (&lt;0,01)</b>	0,40 (0,14)	0,37 (0,18)
	Kontrol	<b>0,90 (&lt;0,01)</b>	<b>0,86 (0,01)</b>	<b>0,66 (0,08)</b>	0,39 (0,29)	0,54 (0,14)
	Toplam	0,28 (0,18)	<b>0,49 (0,02)</b>	<b>0,62 (&lt;0,01)</b>	<b>0,37 (0,07)</b>	<b>0,43 (0,04)</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Diyabet	0,21 (0,46)	0,25 (0,38)	0,41 (0,12)	0,34 (0,22)	0,23 (0,41)
	Kontrol	<b>0,82 (0,01)</b>	0,62 (0,09)	0,48 (0,23)	0,58 (0,09)	0,53 (0,14)
	Toplam	<b>0,38 (0,08)</b>	0,33 (0,12)	<b>0,46 (0,03)</b>	<b>0,42 (0,04)</b>	<b>0,38 (0,07)</b>

### 4.3 Kırık Durumu:

Onaltı diyabetik hastadan 6 tanesinde (%37.5) osteoporotik kırık var iken diyabeti olmayan 9 hastanın ise 4'ünde (%44.4) osteoporotik kırık mevcuttu. Kırık varlığı açısından diyabetli hastalar ile kontrol grubu arasında fark izlenmedi (p= 0.73).

Hastalar DM ve kırık olup olmadığına göre 4 gruba ayrıldığında istatistiksel olarak birbirinden farklı olmasa da; femur boyun bölgesinde en düşük T skoruna DM olmayan fakat kırığı olan hastaların, en yüksek T skoruna ise DM olan ve kırık olmayan hastaların sahip olduğu görüldü. Diyabeti ve kırığı olmayan hastalar ile hem DM hem de kırığı olan hastaların ise 2 grup arasında yer aldığı ve

bu hastaların T skoru değerlerinin birbirine çok yakın olduğu bulundu (Tablo 4.5). Yine T skorlarına göre osteoporoz tanısına sahip olan hastalar, DM grubundaki kırıklı hastaların %50'sini kontrol grubunda ise %75'ini oluşturmaktaydı.

**Tablo 4.5.** Diyabet grubunda ve kontrol grubunda kırık varlığı veya yokluğunda KMY ve kemik doku oranı değerleri.

		Diyabet grubu	Kontrol grubu
Kırık var	L 1-4 T skoru	-1,57 (-2,3 – 0,42)	-3,44 [-4,25 – (-2,23)]
	Femur Boyun T skoru	-2,37 [-3,87 – (-1,49)]	-2,81 [-4,57 – (-1,89)]
	Kemik Doku Oranı (%)	22,84 (8,45 – 43,02)	16,35 (2,64 – 30,99)
Kırık yok	L 1-4 T skoru	-0,88 [-2,70 – (-0,30)]	-2,04 (-3,39 – 0,55)
	Femur Boyun T skoru	-1,75 (-2,71 – 0,42)	-2,18 [-2,50 – (-1,89)]
	Kemik Doku Oranı (%)	29,50 (13,43 – 74,31)	19,85 (6,14 – 29,98)

Değerler ortanca (en düşük – en yüksek) olarak verilmiştir.

Kırık hikayesi olan diyabetli hastalarda ortanca diyabet süresi 12.5 (2.0-20.0) yıl, kırık hikayesi olmayan diyabetli hastalarda ise bu süre 9.0 (2.0-20.0) yıl olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.47).

Kırık hikayesi olan diyabetli hastalarda ortanca A1C düzeyi % 5.1 (4.2-7.2) iken, kırık hikayesi olmayan diyabetli hastalarda ise bu düzey % 5.5 (4.5-9.7) olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.54).

Çalışmaya alınan tüm hastalarda (DM + Kontrol grubu); yaş, VKİ, vücut ağırlığı, biyokimyasal parametreler, KMY ve histolojik ölçümlerin kırık durumuna göre değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Tablo 4.6 incelendiğinde; kırık olanlarda yaş daha yüksek, VKİ ve vücut ağırlığının daha düşük olduğu görülmektedir. Yine kırık olanlarda kalça KMY ölçümlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

#### **4.4 Lojistik Regresyon**

Yaş, VKİ, ve kemik ölçüm parametreleri ve biyokimyasal parametreler analiz edildiğinde yaş ve VKİ'nin diğer parametrelerden bağımsız olarak kırık riskini etkilediği görülmüştür. Kırık riski yaş ile artarken (odds oranı = 1,16, %95 güven aralığı = 1,01 ila 1,34, p= 0,04), Vücut kitle indeksinde artma ile azalmıştır (odds oranı = 0,67, %95 güven aralığı = 0,46 ila 0,99, p= 0,04).

**Tablo 4.6.** Çalışmaya alınan tüm hastaların (DM + kontrol) kırık durumuna göre incelemeleri

	Kırık var	Kırık yok	P
Sayı (n)	10	15	-
<b>Demografik Özellikleri</b>			
Yaş (yıl)	72,5 (66,0-88,0)	64,0 (52,0-84,0)	<b>0,04</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,97 (19,50-30,04)	28,80 (24,60-37,50)	<b>0,07</b>
Vücut ağırlığı (kg)	68,50 (50-75)	75,00 (59-96)	<b>0,02</b>
<b>Kemik Ölçümleri</b>			
L1-4 KMY (g/cm <sup>2</sup> )	0,80 (0,58-1,12)	0,95 (0,67-1,11)	0,10
L1-4 KMY (T-skoru)	-2,22 (-4,25 – 0,67)	-0,90 (-3,39 – 0,55)	0,10
Femur Total KMY (g/cm <sup>2</sup> )	0,73 (0,60-1,16)	0,93 (0,77-1,17)	<b>&lt;0,01</b>
Femur Total KMY (T-skoru)	-2,01 (-3,16 – 1,58)	-0,35 (-1,74 – 1,62)	<b>&lt;0,01</b>
Femur Boyun KMY (g/cm <sup>2</sup> )	0,62 (0,44-0,75)	0,71 (0,62-0,94)	<b>0,01</b>
Femur Boyun KMY (T-skoru)	-2,70 [-4,57 – (-1,49)]	-1,89 (-2,71 – 0,42)	<b>0,02</b>
Kemik Doku Oranı (%)	18,38 (2,64-43,02)	25,45 (6,14-74,31)	0,24
Trabeküler Kalınlık (µm)	253,32 (196,46-449,52)	284,24 (117,79-865,58)	0,43
<b>Biyokimyasal Ölçümler</b>			
APG (mg/dL)	150,50 (56,00-246,00)	135,00 (77,00-357,00)	0,91
A1C (%)	5,10 (4,20-7,20)	5,50 (4,50-9,70)	0,55
Kalsiyum (mg/dL)	8,70 (8,00-9,40)	8,80 (8,00-10,20)	0,60
Fosfor (mg/dL)	3,20 (2,80-4,20)	3,60 (2,10-4,40)	0,60
Albümin (g/dL)	3,95 (3,20-4,90)	3,80 (3,30-4,80)	0,99
25 OH Vitamin D (ng/mL)	5,80 (1,00-27,40)	6,20 (3,10-24,10)	0,93
PTH (pg/mL)	63,00 (12,90-129,00)	66,40 (20,20-94,00)	0,84
İdrar kalsiyumu (mg/dL)	23,00 (9,00-98,25)	42,15 (1,50-133,95)	0,41
İdrar fosforu (mg/dL)	0,30 (0,12-1,31)	0,70 (0,14-0,98)	0,22
Mikroalbümin (mg/gün)	13,80 (3,45-100)	8,85 (4,49-59,69)	0,53
TSH (mIU/mL)	1,65 (0,38-4,13)	1,36 (0,36-4,33)	0,70
Serbes T4 (ng/dL)	1,08 (0,87-1,55)	1,24 (0,99-1,52)	0,19
IGF-1 (ng/mL)	79,00 (42,00-126,00)	87,87 (56,60-284,44)	0,28
E <sub>2</sub> (pg/mL)	10,60 (0,00-32,35)	9,83 (0,00-24,65)	0,86

Değerler ortanca (en düşük – en yüksek) olarak verilmiştir.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamız diyabetik hastalarda DXA ile ölçülen KMY'yi ve histomorfometrik olarak ölçülen kemik miktarını karşılaştıran ilk insan çalışmasıdır. Günümüze kadar insanlarda yapılan histomorfometrik ölçümler genelde postmortem çalışmalar olup daha çok yaşın kemik üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalardır. Yapılmış olan insan çalışmaları indirek yol ile ölçülen KMY'nin direk kemik miktarını gösteren histomorfometrik ölçümler ile karşılaştırıldığı çalışmalar değildir. Bu nedenle, çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Bu çalışmada; postmenopozal tip 2 DM'li hastalardaki DXA ile ölçülen KMY ve histomorfometrik parametreler diyabeti olmayanlar ile karşılaştırılmış; DM grubu, kontrol grubu hastaları ve tüm hastalarda KMY ölçümlerinin histomorfometrik ölçümlerle ilişkisine bakılmış; demografik verilerin ve kemik ile ilişkili incelenen parametrelerin çalışmaya alınan tüm hastalarda (DM ve kontrol grubu) kırık üzerine etkileri incelenmiştir.

Genel görüş tip 2 DM hastalarında KMY'nin kontrollere göre daha yüksek olduğu şeklindedir.<sup>8</sup> KMY'deki bu yükseklik hem aksiyel iskelette hem de apendiküler iskelette iyi dizayn edilmiş geniş çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>53, 57</sup> Yapılan çalışmalarda tip 2 DM'li hastalarda KMY ölçümlerindeki bu artışın tip 2 DM'li hastalarda; VKİ'nin fazla oluşuna, IGF-1'in yüksek olmasına, hiperinsülinemiye ve obeziteye bağlı doku düzeyinde seks hormonlarının etkisinin artmasına bağlanmıştır.<sup>75, 78</sup> Bu etki vertebralarda daha fazla görülmüştür.

Çalışmamızda kontrollere göre ölçülen tüm bölgelerde KMY yüksek olmakla birlikte sadece L1-4'te istatistiksel bir fark oluşmuştur. Vertebradaki bu istatistiksel fark, belki de hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilecek istatistik farka ulaşmayan, DM'lilerde VKİ ve IGF-1 düzeyinin daha yüksek oluşuna bağlanabilir. Ancak Vestergaard'ın yaptığı meta-analizde belirtildiği gibi bu farkı açıklayabilecek bir mekanizma da bulunmayabilir.<sup>8</sup> Çalışmamızda, histomorfometrik olarak ölçülen parametreler de DM grubunda her ne kadar trabeküler kalınlıkta istatistiksel anlamlılığa ulaşmamışsa da kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Kemik mineral yoğunluğunun DXA yöntemi ile ölçülmesi her ne kadar altın standart olarak kabul edilse de ölçülenin gerçek KMY olmadığı ve kemik miktarını tam olarak saptayamayabileceğine ait kuşkular halen devam etmektedir. Histomorfometrik olarak yapılan ölçümlerin osteoporoz gibi hastalıklarda kemik miktarını ve yapısını değerlendirmede en iyi yöntem olduğu belirtilmektedir. Ancak invaziv bir işlem olduğu için osteoporoz gibi sık rastlanan bir hastalığın tanı ve takibinde kullanımı mümkün değildir. Bu çalışmaya kadar insanlarda, DXA ile indirek olarak belirlenen KMY'yi histomorfometrik ölçümlerden kemik miktarını gösteren kemik doku oranı ve trabeküler kalınlık ile kıyaslayan çalışma yoktur.

Çalışmamızda postmenopozal kadınlarda kemik doku oranının, hem DM grubu tek başına ele alındığında hem de DM ve kontrol grubu bir arada incelendiğinde femur boyun KMY ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Kemik doku oranı femur total KMY ölçümü ile de kontrol ve DM grubu bir arada

incelendiğinde pozitif korelasyon göstermiştir. Yine trabeküler kalınlığın kalçada ölçülen iki bölgenin KMY değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Dolayısı ile bu sonuçlar özellikle DXA ile ölçülen femur boyun KMY'nin doğruluğunu ve güvenilirliğini desteklemektedir.

Literatür ile uyumlu olarak<sup>1, 5, 7</sup> hem kalça KMY ölçümleri hem de kemik doku oranı ile yaş arasında DM'lilerde ve toplam hasta grubunda (DM+Kontrol) negatif bir korelasyon saptanmıştır. Yaşlanmak, genelde olduğu gibi çalışmamızda da kemik kütlesini azaltan bir faktör olarak bulunmuştur.

Ancak çalışmamızda DM'li hastalarda DM süresi, KMY ve histomorfometrik ölçümler ile herhangi bir korelasyon göstermemiştir. Özellikle tip 1 DM hastalarında belirgin olmak üzere diyabet süresinin KMY'yi azalttığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalarda özellikle mikrovasküler komplikasyonların varlığında bu durumun daha belirgin olduğu vurgulanmıştır.<sup>69, 71</sup> Bizim çalışmamızda böyle bir ilişkinin görülmemesi hem Tip 1 DM'de osteoporoz gelişiminin farklı mekanizmalarının olması hem de hiçbir hastamızda diyabetik nefropati gibi diyabette osteoporoz ve osteoporotik kırık riskini artıran bir komplikasyonun bulunmaması ile açıklanabilir.

Klasik olarak bilinen, düşük vücut ağırlığı ve düşük VKİ'nin osteoporoz gelişimi ve osteoporotik kırık oluşumu için risk oluşturduğudur.<sup>1, 85</sup> Yanısıra obezitenin KMY ve kemik kalitesi üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle osteoporozu karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.<sup>82, 83</sup> Çalışmamızda hem DM grubunda hem de kontrol grubunda kemik parametreleri üzerine vücut ağırlığının ve VKİ'nin olumlu yönde etki ettiği izlendi. Bu etkiler özellikle kalça bölgesinde

belirgindi. Felson ve ark. yaptıkları çalışmada, özellikle kadınlarda olmak üzere, daha fazla yük taşıyan kemiklerde vücut ağırlığının kemik miktarını arttırdığını göstermişlerdir.<sup>82</sup> Yine Wang ve ark. yaptıkları çalışmada da VKİ'den bağımsız kemiğe uygulanan yükün (vücut ağırlığı) kemik kütlesini arttırdığını bildirmişlerdir.<sup>84</sup>

Çalışmamızda 25 OH D vitamin seviyelerinin çalışma hastalarının hepsinde normalden (>30 ng/mL) düşük olduğu saptanmıştır. Bu duruma çalışmayı kışın yapmamız ve çalışma hastalarının yaşları nedeni ile eve bağımlı olmaları katkıda bulunmuş olabilir. Kontrol grubunda 25 OH vitamin D düzeyleri ile femur boyun KMY, femur total KMY ve kemik doku oranı arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. 25 OH vitamin D düzeyleri DM ve kontrol grubunda farklı olmamakla birlikte DM grubunda yukarıdaki korelasyon saptanmadı. Bu durum tesadüfi bir sonuç olarak açıklanabileceği gibi diyabetlilerde vitamin D'nin kemik üzerine etkisini değiştiren ve henüz ortaya konulmamış başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetlilerde artan kırığın en önemli sebebi olarak kemiğin mikromimarisinde ve kemik kalitesindeki bozulma gösterilmektedir.<sup>8-11</sup> Histomorfometrik çalışmaların çoğunda diyabetin düşük döngülü osteopeniye sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>32-35, 60-62</sup> Burada osteoblast fonksiyonu ve kemik yapımı azalmışken mineralizasyonda sorun yoktur. Düşük kemik döngüsü erişkin tip 2 DM hastalarında kemik kaybını azaltarak o yaş için beklenenden daha yüksek KMY ölçümüne sebep olur. KMY yükselmesine rağmen bu hastalarda kırık fazla görülmektedir. Düşük kemik döngüsü KMY'den bağımsız kırık riskini

arttırır.<sup>11, 32, 60</sup> Çalışmamızdaki diyabeti olan ya da olmayan tüm osteoporotik kırıklı hastalarda yaş ve VKİ'nin diğer parametrelerden bağımsız olarak kırık riskini etkilediğini saptadık. Yaşlanma kırık riskini artırırken VKİ'nin artması kırık riskini azaltmıştır. Çalışmamızdaki yaşlanma ve VKİ'nin kırık riskine etkisi literatür ile uyumludur.<sup>57, 85</sup>

Kırık riskini belirlemek için osteoporoz tanısında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen DXA yöntemi ile KMY ölçümleri diyabetik hastalarda kırık riskini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Tip 2 DM hastalarında kalça KMY T skoru ölçümüne göre beklenen kırık riski 0,77 kat iken görülen kalça kırık oranı 1,38 kattır. Bu durum tip 1 DM'de daha dramatiktir; tip 1 DM'de kalça KMY T skoru ölçümüne göre beklenen kırık riski 1,42 kat iken görülen kalça kırık oranı 6,94 kattır.<sup>12, 46, 52</sup> Çalışmamızda hastalar DM ve kırık olup olmadığına göre 4 gruba ayrıldığında istatistiksel olarak birbirinden farklı olmasa da; femur boyun bölgesinde en düşük T skoruna DM olmayan fakat kırığı olan hastaların, en yüksek T skoruna ise DM olan ve kırık olmayan hastaların sahip olduğu saptandı. Diyabeti ve kırığı olmayan hastalar ile hem DM hem de kırığı olan hastaların ise 2 grup arasında yer aldığı ve T skoru değerlerinin birbirine çok yakın olduğunu saptadık. Bu da bize DM'li hastalarda kemik miktarı fazla olmasına rağmen kırığın arttığını göstermektedir. Yine T skorlarına göre osteoporoz tanısına sahip olan hastalar, DM grubundaki kırıklı hastaların %50'sini kontrol grubunda ise %75'ini oluşturmaktaydı. Her ne kadar verilerimiz istatistiksel olarak anlamlılık göstermese de (hasta sayısı azlığı sebep olabilir) bu veriler DM'li hastalarda osteoporotik kırık riskinin öngörülebilmesi için T

skorunun değişmesi gerekebileceğini dūřündürmektedir. Bunun için prospektif, çok sayıda hastayı içeren, yař ve VKİ'ne göre homojenize edilmiş, farklı T skorlarına sahip diyabetli postmenopozal kadınların osteoporotik kırık gelişimi açısından uzun süre izlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uygun histomorfometrik ölçümler çalışılarak kemiğin yapısı, kalitesi ve dinamik fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olunabilir.<sup>109</sup> alışmamızda çalıştığımız kemik doku oranı ve trabekül kalınlığı kemik histomorfometrik parametrelerinden sadece 2 tanesidir. Kemiğin yapısını, kalitesini, döngüsünü ve fonksiyonlarını gösteren çok sayıda histomorfometrik çalışma vardır. Bizim çalıştığımız 2 parametre daha çok bize kemik miktarı ile ilgili bilgi vermektedir ve çalışmamızda bu parametrelerin özellikle kalça bölgesi KMY lmleri ile uyumunu gösterdik. Ancak bu ölçümler ile kemiğin kalitesi ve dolayısı ile kalitenin bozulmasına bağlı gelişen kırık riski hakkında bir sonuca ulaşamadık. Kemik kalitesi ile ilgili elimizde sayısal veri olmamasına rağmen, DM grubundaki hastalarda ışık mikroskop incelemesinde kemik miktarında artış olmasına rağmen lamel yapısının bozulduğu gözden kaçmadı. Kontrol grubundaki hastalarda lamellerde kollajen lifleri stres hattına uygun şekilde düzenli bir dağılım gösterirken DM'li hastalarda hem kollajen liflerinde hem de lamellerde düzensizlik saptandı.

Sonuç olarak;

- Dual X-ray absorpsiyometri yöntemi ile ölçülen kalça KMY değerleri ile trabeküler kalınlık ve kemik doku oranı gibi histomorfometrik

ölçümler uyumlu bulunmuştur. Kalça bölgesinin DXA ile ölçümü kemik miktarını diyabetiklerde de doğru olarak göstermektedir. Diyabetiklerde lumbal bölgeden yapılan KMY ölçümleri kemik miktarının doğru olarak değerlendirilememesine neden olabilir.

- Diyabetlilerde kırık osteoporoz seviyelerinin üstünde normal KMY değerlerinde de olmaktadır. Bu nedenle DM'li hastalarda özellikle lumbal bölgede osteoporotik kırık riskinin belirlenebilmesi için yeni T skoru değerlerinin belirlenmesinin gerektiğini düşünüyoruz.
- Diyabetik hastalarda, DXA yöntemi ile KMY ölçümleri, trabeküler kalınlık ve kemik doku oranı gibi histomorfometrik incelemeler kemik miktarını göstermekte, kemik kalitesini ve dolayısı ile kemik miktarından bağımsız kırık riskini tam olarak göstermemektedir. Kemik kalitesi ve kırık riskini belirlemek için diğer histomorfometrik ölçümler ve elektron mikroskop ile özellikle kollajenin yapısının daha iyi değerlendirileceği çalışmaların yapılması gerekmektedir göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

## 6. ÖZET

### **Postmenopozal Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kemik Histomorfometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması**

Osteoporoz ile ilgili bilgiler arttıkça osteoporoz tanımında değişimler olmuştur. Önceleri sadece mekanik gücü engelleyecek düzeyde kemik miktarında azalma olarak tanımlanmışken son yıllarda hem kemik mineral yoğunluğu (KMY)'de azalma hem de kemik kalitesinde bozulma şeklinde tanımlanmaktadır. Bu nedenle osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilen dual X-Ray absorpsiyometri (DXA) yöntemi ile KMY ölçümleri bu tanıyı karşılayamamaktadır. Biz bu çalışmada postmenopozal tip 2 DM hastaları ile diyabeti olmayan kontrol grubundaki hastaların histomorfometrik ölçümlerden kemik miktarını gösteren kemik doku oranı ve trabeküler kalınlıklarını karşılaştırmayı, bu hastalarda KMY ölçümlerinin histomorfometrik parametreler ile ilişkisini ve kırık olan hastalarda, kırık gelişimi üzerinde etkili kemik ve kemik dışı parametreleri incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya, osteoporotik kalça kırığı nedeni ile veya osteoporoz olsun ya da olmasın kalça bölgesinden kırık dışı nedenlerle operasyon yapılan, 16 tane tip 2 DM'li ve 9 tane diyabeti olmayan postmenopozal kadın hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalarda DXA yöntemi ile KMY ölçümü yapıldı. Biyokimyasal incelemelerde APG, A1C, kalsiyum, fosfor, PTH, 25 OH vitamin D, IGF-1, serbest T4, TSH ve E<sub>2</sub> düzeyleri bakıldı. İliak kanattan alınan kemik biyopsisinden trabeküler kalınlık ve kemik doku oranı ölçüldü.

Çalışmanın sonucunda, diyabetik hastalarda lumbal bölgeden yapılan KMY ölçüm değerleri kontrollere göre belirgin olarak yüksek bulundu. Kemik doku oranı ve trabeküler kalınlık tüm hastalarda (DM + Kontrol grubu) kalça bölgesi KMY ölçümleri ile korelasyon gösterirken lumbal bölge KMY ölçümü ile korelasyon göstermemektedir. Tüm alanlardan ölçülen KMY değerleri ve histomorfometrik parametreler yaş ile negatif korelasyon gösterirken vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdi.

Tüm kırık hastaları (DM olan ve olmayan) değerlendirildiğinde kırık için bağımsız etkenler olarak; yaş artışı olumsuz VKİ ise olumlu yönde etki etti. Diyabetik hastalarda daha yüksek kemik miktarında kırık görüldü. Mevcut osteoporoz tanı yöntemleri DM hastalarında kırık riskini gösterememektedir. Diyabet hastalarında kemik kalitesini ve kuvvetini gösterecek tanısal yöntemlere ihtiyaç vardır. Ancak bu parametreleri gösterecek tanısal işlemlerin rutin klinik uygulaması mümkün olmadığından mevcut tanı kriterlerinin modifikasyonu ile DM’de osteoporoz tanısı ve kırık riski daha iyi belirlenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes Mellitus, Kemik, Osteoporoz, Kemik mineral yoğunluğu, Kırık, Kemik Histomorfometrisi

## **7. SUMMARY**

### **Comparison of Bone Mineral Density and Bone Histomorphometry in Postmenopausal Type 2 Diabetic Patients**

The definition of osteoporosis evolves as our knowledge on osteoporosis increases. It was once defined as a decrease in bone mass that would reduce mechanical capacity but recently it is accepted as a decrease in both bone mineral density (BMD) and bone quality. Thus, the gold standard method of measurement of BMD with dual X-Ray absorptiometry (DXA) is insufficient to fulfill this definition.

In this study, we aimed to compare the histomorphometric measurements that show bone mass, such as bone volume ratio and trabecular thickness, of postmenopausal patients with diabetes mellitus with controls without diabetes and investigate the relationship between these parameters and BMD measurements and whether in patients with fractures, bone-related or non-related factors play a role in the development of those fractures.

16 diabetic and 9 non-diabetic postmenopausal females who had been hospitalized for osteoporosis related hip fracture operation or any fracture-unrelated hip operation whether or not in association to osteoporosis, had been included in the study. BMD measurements had been done with DXA. FPG, A1C, calcium, phosphorus, PTH, 25 OH Vitamin D, IGF-1, free T4, TSH and E<sub>2</sub> levels

had been measured. Trabecular thickness and bone volume ratio had been calculated from bone biopsy specimen obtained from iliac crest.

The results show that BMD measurements obtained from lumbar region of diabetic patients were significantly higher than non-diabetic controls. While bone volume ratio and trabecular thickness of all patients showed significant correlation with hip region BMD, they were not correlated with lumbar region BMD measurements. BMD measurements from all regions and histomorphometric parameters showed a negative correlation with age and a positive correlation with body weight and body mass index (BMI).

When all patients with fracture (diabetic and non diabetic) were analyzed; it was found that older age was a negative and BMI was a positive independent factor and diabetic patients with fractures had higher bone mass. Current diagnostic methods used to determine osteoporosis are insufficient in determining fracture risk in the diabetic population. New methods showing bone quality and strength are needed but routine determination of these parameters is unpractical. Thus the diagnosis of osteoporosis and fracture risk could be better determined by modification of the present diagnostic criteria.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, Bone, Osteoporosis, Bone mineral density, Fracture, Bone histomorphometry.

## **8. KAYNAKLAR**

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
3. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005;115:3318-25.
4. Rehman MT, Hoyland JA, Denton J, Freemont AJ. Histomorphometric classification of postmenopausal osteoporosis: implications for the management of osteoporosis. J Clin Pathol 1995;48:229-35.
5. Stauber M, Muller R. Age-related changes in trabecular bone microstructures: global and local morphometry. Osteoporos Int 2006;17:616-26.
6. Parfitt AM. Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanisms and biomechanical consequences. Calcif Tissue Int 1984;36 Suppl 1:S123-8.
7. Rehman MT, Hoyland JA, Denton J, Freemont AJ. Age related histomorphometric changes in bone in normal British men and women. J Clin Pathol 1994;47:529-34.

8. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427-44.
9. Epstein S, Leroith D. Diabetes and fragility fractures - a burgeoning epidemic? *Bone* 2008;43:3-6.
10. Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003;73:515-9.
11. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:196-204.
12. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-7.
13. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1196-200.
14. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol* 2008;61:577-87.
15. Shoback D SD, Bikle DD. Metabolic Bone Disease. In: Gardner DG, Shoback D editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York, Mc Graw Hill, In. 2007;281-345.

16. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S131-9.
17. Lorenzo JA CE, Raisz LG. Metabolic Bone Disease. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonski SP, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology* 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2008;1269-1310.
18. Hadjidakis DJ, Androulakis, II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.
19. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:201-9.
20. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 Suppl 2:S3-7.
21. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res* 2007;22:781-8.
22. Compston JE, Cooper C, Kanis JA. Bone densitometry in clinical practice. *BMJ* 1995;310:1507-10.
23. Riario-Sforza GG, Incorvaia C, Scazzoso A, Travisi T, Nitti F, Fumagalli M. Cut off values of bone mineral density defining postmenopausal women with bone fractures. *Ann Rheum Dis* 1995;54:807-10.

24. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
25. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-9.
26. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
27. Faulkner KG. The tale of the T-score: review and perspective. *Osteoporos Int* 2005;16:347-52.
28. Sturtridge W, Lentle B, Hanley DA. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 2. The use of bone density measurement in the diagnosis and management of osteoporosis. *CMAJ* 1996;155:924-9.
29. Kawashima Y, Fritton JC, Yakar S, et al. Type 2 diabetic mice demonstrate slender long bones with increased fragility secondary to increased osteoclastogenesis. *Bone* 2009;44:648-55.
30. Pooruk P, Kittimanon N, Janthorn P, Bunyaratavej N. The impacts of type 2 diabetes mellitus on bone markers in the elderly Thai women. *J Med Assoc Thai* 2009;92 Suppl5:S45-8.
31. Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999;36:35-8.

32. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775-82.
33. Mishima N, Sahara N, Shirakawa M, Ozawa H. Effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on alveolar bone deposition in the rat. *Arch Oral Biol* 2002;47:843-9.
34. Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. *Bone* 2008;42:372-9.
35. Duarte VM, Ramos AM, Rezende LA, et al. Osteopenia: a bone disorder associated with diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 2005;23:58-68.
36. Akin O, Gol K, Akturk M, Erkaya S. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:19-29.
37. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1921-8.
38. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279-302.

39. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3366-71.
40. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
41. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
42. Sambrook PN, Chen JS, March LM, et al. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1572-6.
43. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
44. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
45. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;17:495-500.

46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
47. van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995;122:409-14.
48. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005;165:1612-7.
49. McNair P, Christiansen C, Christensen MS, et al. Development of bone mineral loss in insulin-treated diabetes: a 1 1/2 years follow-up study in sixty patients. *Eur J Clin Invest* 1981;11:55-9.
50. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
51. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-28.

52. 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;42:920-5.
53. de L, II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
54. Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2005;28:2850-5.
55. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006;29:1573-8.
56. Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3355-63.
57. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32-8.

58. Melton LJ, 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Thorneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:1334-42.
59. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007;30:835-41.
60. Verhaeghe J, Visser WJ, Einhorn TA, Bouillon R. Osteoporosis and diabetes: lessons from the diabetic BB rat. *Horm Res* 1990;34:245-8.
61. Chappard D, Basle MF, Legrand E, Audran M. Trabecular bone microarchitecture: a review. *Morphologie* 2008;92:162-70.
62. Zhang L, Liu Y, Wang D, et al. Bone biomechanical and histomorphometrical investment in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Acta Diabetol* 2009;46:119-26.
63. McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007;102:1343-57.
64. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009;84:45-55.

65. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* 2007;80:353-8.
66. Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jimenez F, et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001;7:346-51.
67. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991;49:155-60.
68. Gallacher SJ, Fenner JA, Fisher BM, et al. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;10:129-33.
69. Kayath MJ, Dib SA, Vieira JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994;8:97-104.
70. Forst T, Pfutzner A, Kann P, et al. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;12:874-9.
71. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996;58:316-9.

72. Weber G, Beccaria L, de'Angelis M, et al. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* 1990;8:23-30.
73. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
74. Canalis E. Systemic and local factors and the maintenance of bone quality. *Calcif Tissue Int* 1993;53 Suppl 1:S90-2; discussion S2-3.
75. Thrailkill KM, Lumpkin CK, Jr., Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E735-45.
76. Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care* 1996;19:1388-92.
77. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1194-202.
78. Ahmad T, Ugarph-Morawski A, Lewitt MS, Li J, Saaf M, Brismar K. Diabetic osteopathy and the IGF system in the Goto-Kakizaki rat. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:404-11.

79. Valcourt U, Merle B, Gineyts E, Viguet-Carrin S, Delmas PD, Garnero P. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007;282:5691-703.
80. Hein G, Wiegand R, Lehmann G, Stein G, Franke S. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1242-6.
81. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med Hypotheses* 2005;65:1013-5.
82. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-73.
83. Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993;42:735-8.
84. Wang MC, Bachrach LK, Van Loan M, Hudes M, Flegal KM, Crawford PB. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone* 2005;37:474-81.

85. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330-8.
86. Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:1027-32.
87. van Beresteijn EC, van Laarhoven JP, Smals AG. Body weight and/or endogenous estradiol as determinants of cortical bone mass and bone loss in healthy early postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:226-30.
88. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2005;16:1506-12.
89. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:283-9.
90. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996;11:1347-55.

91. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2005;76:256-60.
92. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:827-31.
93. Diniz SF, Amorim FP, Cavalcante-Neto FF, et al. Alloxan-induced diabetes delays repair in a rat model of closed tibial fracture. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:373-9.
94. de Amorim FP, Ornelas SS, Diniz SF, Batista AC, da Silva TA. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats. *J Mol Histol* 2008;39:401-8.
95. Vieira EM, Ueno CS, Valva VN, Goulart MG, Nogueira Tde O, Gomes MF. Bone regeneration in cranioplasty and clinical complications in rabbits with alloxan-induced diabetes. *Braz Oral Res* 2008;22:184-91.
96. Follak N, Kloting I, Wolf E, Merk H. Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone defect in spontaneously diabetic rats. *Calcif Tissue Int* 2004;74:551-60.

97. Follak N, Kloting I, Wolf E, Merk H. Histomorphometric evaluation of the influence of the diabetic metabolic state on bone defect healing depending on the defect size in spontaneously diabetic BB/OK rats. *Bone* 2004;35:144-52.
98. Follak N, Kloting L, Wolf E, Merk H. Delayed remodeling in the early period of fracture healing in spontaneously diabetic BB/OK rats depending on the diabetic metabolic state. *Histol Histopathol* 2004;19:473-86.
99. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1157-62.
100. Patel S, Hyer S, Tweed K, et al. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008;82:87-91.
101. Shan PF, Wu XP, Zhang H, et al. Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *J Bone Miner Metab* 2009;27:190-7.
102. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;17:426-32.
103. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:129-37.

104. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3349-54.
105. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-51.
106. Villanueva AR, Jaworski ZF, Hitt O, Sarnsethsiri P, Frost HM. Cellular-level bone resorption in chronic renal failure and primary hyperparathyroidism. A tetracycline-based evaluation. *Calcif Tissue Res* 1970;5:288-304.
107. Rupprecht M, Pogoda P, Mumme M, Rueger JM, Puschel K, Amling M. Bone microarchitecture of the calcaneus and its changes in aging: a histomorphometric analysis of 60 human specimens. *J Orthop Res* 2006;24:664-74.
108. Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, et al. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 2007;22:817-24.
109. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987;2:595-610.

110. Alexiades MM, Boachie-Adjei O, Vigorita VJ. Histomorphometric analysis of vertebral and iliac crest bone samples. A correlated study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990;15:286-8.
111. Chappard D, Retailleau-Gaborit N, Legrand E, Basle MF, Audran M. Comparison insight bone measurements by histomorphometry and microCT. *J Bone Miner Res* 2005;20:1177-84.
112. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Laib A, Majumdar S. Quantitative assessment of bone tissue mineralization with polychromatic micro-computed tomography. *Calcif Tissue Int* 2008;83:129-38.
113. Hou JC, Zernicke RF, Barnard RJ. Experimental diabetes, insulin treatment, and femoral neck morphology and biomechanics in rats. *Clin Orthop Relat Res* 1991:278-85.