



T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **TIP 2 DİABETES MELLİTUS'TA DİYABETİK NÖROPATİ İLE OSTEOPOROZ İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem KARA

DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Elif BÖREKÇİ

**YOZGAT-2017**

T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# **TIP 2 DİABETES MELLİTUS'TA DİYABETİK NÖROPATİ İLE OSTEOPOROZ İLİŞKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem KARA

DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Elif BÖREKÇİ

**YOZGAT-2017**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca desteğini esirgemeyen, yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi yetişmem için yardımlarını esirgemeyen, yanında çalışmış ve kendisini tanımış olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum çok kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yalçın ARAL'a

Tezimi hazırlamamda büyük yardımlarını ve desteğini aldığım Sayın Yrd. Doç.Dr. Elif BÖREKÇİ'ye

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hemen her konuda manevi desteklerini aldığım sayın Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN'e, Yrd. Doç. Dr. Tekin YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Zeynep Tuğba OZAN'a, Yrd. Doç. Dr. Elif TURAN'a,

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan Kardiyoloji Bölüm Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Yaşar TURAN'a, Enfeksiyon Hastalıkları Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Şebnem Eren GÖK'e, Göğüs Hastalıkları Bölüm Başkanı Prof. Dr. Bülent ÇİFTÇİ'ye,

Berber çalışmaktan keyif aldığım Dr. Mustafa KOZAN, Dr. Ahmet AKTAŞ, Dr. Emre ÖZDEMİR, Dr. İlyas PIRTI, Dr. Fatih EKER, Dr. Muhittin ATAR, Dr. Eşref Kemal ÇELİK başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

İstatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Muhammed Raşit BAKIR'a,  
Sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her döneminde yanımda olan aileme,

Ve asisteliğim boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan, yardımlarını eksik etmeyen, her zaman yanımda olan, en büyük destekçim sevgili eşim Betül BAŞAR KARA'ya ve yeterince zaman ayıramadığım canım kızım Hatice ve oğlum Tunahan'a teşekkürlerimi sunarım.

Saygı ve sevgilerimle.

Dr.Adem KARA

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLOLAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Kronik Komplikasyonları .....	3
2.1.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar .....	3
2.1.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar .....	4
2.2. DİYABETİK NÖROPATİ .....	4
2.2.1. Tanım .....	4
2.2.2. Patogenez .....	5
2.2.3. Sınıflama .....	5
2.2.4. Tanısal Testler.....	6
2.2.4.1. Kantitatif Duyu Testleri .....	7
2.2.4.2. Basit Tarama Yöntemleri .....	7
2.2.4.3. Elektrofizyolojik İnceleme.....	7
2.2.4.4. Sinir Biopsisi .....	7
2.2.4.5. Deri Biopsisi .....	8
2.2.4.6. Korneal Konfokal Mikroskopik İnceleme .....	8
2.2.4.7. Kardiyak Otonom Nöropati için Tanısal testler (32) .....	8
2.3. OSTEOPOROZ .....	8
2.3.1. Tanım .....	8
2.3.2. Tanı'da Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometrinin rolü (DEXA).....	9
2.3.3. Osteoporoz ve Kemik Yapım, Yıkım Belirteçleri .....	10
2.3.3.1. Kemik Yapım Parametreleri (5). .....	11
2.3.3.2. Kemik Yıkım Parametreleri (5). .....	11
2.3.4. Tip 1 Diabetes Mellitus'ta Osteoporoz Riski .....	11

2.3.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Osteoporoz Riski .....	11
2.3.6. D vitamini ve osteoporoz .....	12
2.3.7. Nöropati İle Osteoporoz İlişkisi .....	13
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>14</b>
3.1. GEREÇLER .....	14
3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri .....	14
3.2. YÖNTEM .....	15
3.2.1. Çalışma İşleyişi .....	15
3.2.2. Fizik Muayene .....	15
3.2.3. Vücut Kitle İndeksi Hesaplanması .....	15
3.3. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER VE DEĞERLER .....	17
3.4. KEMİK MİNERAL DENSİTE DEĞERLERİ .....	17
3.6. İSTATİSTİK .....	18
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>28</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>33</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>34</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>36</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>38</b>

## KISALTMALAR

<b>AGE</b>	: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Ctx</b>	: Çapraz Bağlı C-telopeptid
<b>DEXA</b>	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DRP</b>	: Diyabetik Retinopati
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DSP</b>	: Distal Simetrik Polinöropati
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EMG</b>	: Elektromiyelografi
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c
<b>KBT</b>	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
<b>KsALP</b>	: Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>NGF</b>	: Sinir Büyüme Faktörü
<b>NÖS</b>	: Nöropati Özürülük Skoru
<b>ON</b>	: Otonom Nöropati
<b>OP</b>	: Osteoporoz
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PNP</b>	: Polinöropati
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>TKŞ</b>	: Tokluk Kan Şekeri
<b>VAE</b>	: Vibrasyon Algılama Eşiği
<b>VAS</b>	: Görsel Analog Skalası
<b>Vit D3</b>	: Vitamin D3
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>DN4</b>	: Douleur Neuropathique 4 questions

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	<b>Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları .....</b>	<b>4</b>
<b>Tablo 2.</b>	<b>Diyabetik Nöropati Sınıflandırması.....</b>	<b>5</b>
<b>Tablo 3.</b>	<b>Dünya Sağlık Örgütü KMY'ye göre Osteoporoz Kriterleri.....</b>	<b>9</b>
<b>Tablo 4.</b>	<b>Osteoporozun sınıflandırılması .....</b>	<b>10</b>
<b>Tablo 5.</b>	<b>Nöropatik ağrı DN4 anketi .....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 6.</b>	<b>Dünya Sağlık Örgütü' nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 7.</b>	<b>Tüm Olgularda Genel Demografik Değerlendirme .....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 8.</b>	<b>Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları .....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 9.</b>	<b>DN4 ile sigara kullanımı ilişkisi.....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 10.</b>	<b>DN4 skoru ile diyabet tedavi şekli ilişkisi.....</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 11.</b>	<b>Hastaların DSÖ ölçütlerine göre yapılan KMY değerlendirilmesi.....</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 12.</b>	<b>Güneş ışığı maruziyeti ile osteoporoz ilişkisi.....</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 13.</b>	<b>Cinsiyet ile osteoporoz ilişkisi.....</b>	<b>26</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Grafik 1. DN4 ile cinsiyet ilişkisi .....</b>	<b>20</b>
<b>Grafik 2. DN4 ile güneş ışığı maruziyeti ilişkisi .....</b>	<b>21</b>
<b>Grafik 3. Erkeklerde DN4 skoru ile lomber total T skoru ilişkisi (p &lt;0,001) .....</b>	<b>23</b>
<b>Grafik 4. Erkeklerde DN4 skoru ile femur total T skoru ilişkisi (p &lt;0,001) .....</b>	<b>23</b>
<b>Grafik 5. Erkeklerde DN4 skoru ile Femur total gr (gr/cm2) ilişki (p &lt;0,001).....</b>	<b>24</b>
<b>Grafik 6. Kadınlarda DN4 ile femur total t skoru ilişkisi (p &lt;0,001).....</b>	<b>24</b>
<b>Grafik 7. Kadınlarda DN4 ile Lomber total t skoru ilişkisi (p &lt;0,001).....</b>	<b>25</b>
<b>Grafik 8. Kadınlarda DN4 skoru ile Femur total gr (gr/cm2) ilişkisi (p &lt;0,001).....</b>	<b>25</b>



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (2). Diyabet beraberinde kişinin fiziksel ve psikolojik durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle iyi glisemik kontrolün sağlanması, gelişebilecek komplikasyonların ortaya çıkışının önlenmesinde önem taşımaktadır

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir (1). Diyabetik osteopeni patogenezinin katkısı olan faktörler arasında uzun süreli hiperglisemik durum, glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu, böbreklerin Ca-P kaybı, insülin/insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma, nefropati, D vitamini metabolizma değişiklikleri ve osteoblast işlevlerindeki azalma sayılmaktadır (1).

DM Sekonder osteoporoz nedenleri arasında gösterilmektedir. Diyabet kırık riskini arttıran bir hastalıktır (1). Ancak, kırık riski artışının hangi faktörlerle ilişkili olduğu net olarak ortaya koyulabilmiş değildir. Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ile Osteoporoz (OP) arasındaki ilişkiye dair veriler de tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda diyabetik olgularda OP riskinin arttığı bildirilirken, bazı yayınlarda ise bu riskin diyabetik olmayan popülasyondan farklı olmadığı sonucuna varılmaktadır. Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) diyabetik olgulardaki dağılımına ilişkin çalışmalar, diyabetiklerde yüksek, normal ve düşük kemik mineral dansitesi saptanabileceğine işaret etmektedir. Kötü glisemik kontrolün diyabetik olgularda yalnızca mikrovasküler komplikasyon riski ile ilişkili olmadığı, aynı zamanda kırık riskini de arttırdığı bilinmektedir (3). Tip 2 DM'lu hastalarda distal radius KMY ile Hemogloblin A1c (HbA1c) değeri arasında negatif korelasyon vardır. Bu durum kısmen uzun süreli hipergliseminin neden olduğu KMY'nin kaybı ile açıklanabilir (4).

Distal simetrik polinöropati (DSP) diyabetin en sık rastlanan mikrovasküler önemli bir komplikasyonudur.(4) Tanı anında olguların %10-15'inde rastlanan DSP prevalansı diyabet yaşı ve glisemik kontrol düzeyi ile ilişkili olarak artış gösterir. Distal simetrik polinöropatinin kemik patolojisi ve kırık riski üzerindeki rolü net olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

Distal simetrik polinöropati'nin bir komponenti olarak otonom nöropati ve neden olduğu otosempatektominin, her iki ayakta nöroosteoartropati gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Bu komplikasyonun tipik özelliği hızlanmış kemik turnoveri ve osteoklastik aktivite artışıdır. Multipl kırıklar ve Charcot ayağına kadar ilerleyebilen hastalıkta osteoklastik aktivitenin bisfosfonatlar ile kontrolü yarar sağlamaktadır (4).

Diyabetik DSP'nin iskelet sistemi üzerindeki etkisi hiç kuşkusuz sadece alt ekstremiteler ile sınırlı değildir. Ancak bu komplikasyonun kemik mineral yoğunluğu kaybı, osteoporoz ve kırık riski ile ilişkisine dair veriler yetersiz ve tartışmalıdır (4).

Diyabetik polinöropati (DPN) diyabetin en sık rastlanan mikrovasküler önemli bir komplikasyonudur. Diabetes mellitusta kemik beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyarıların azalmasının osteoporoz gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir

Bu çalışmada amacımız polikliniğimize başvuran diyabetik nöropatisi olan hastaların yaş, cinsiyet, glisemik kontrol oranlarını ve tedavi modalitelerini, KMY değerlerini belirlemek; bunların nöropati ile ilişkisini saptayabilmek, osteoporoz gelişiminde DM ve diyabetik polinöropatinin (DPN) rolünün araştırılması, diyabetik nöropatinin seyri sırasında osteoporoz varlığını araştırıp yöremize ait demografik bilgileri oluşturmak ve bu verileri kullanarak hastaların eğitim, takip ve tedavi önceliklerini belirlemek ve düzenlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (2). Seyri sırasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Tip 2 DM tüm diyabet olgularının %80-90'nı oluşturur (5). Ülkemizde prevalansı %13,7 düzeyindedir (1). Tip 2 DM insülin sekresyonunun, insülin etkisinin veya her ikisinin beraber azalması sonucu kan şekerinin kronik olarak yüksek seyrettiği hastalıktır. Kronik hiperglisemi böbrek, göz, sinir sistemi, kan damarları ve kalp gibi birçok organda fonksiyon kaybına neden olmaktadır (6).

Diyabet tanısı kan şekeri düzeylerine göre konulur. Aşağıda belirtilen kriterlerden birinin varlığı diyabet tanısı için yeterli kabul edilmektedir (6).

Tanı kriterleri:

- I. Açlık kan şekeri >126mg/dl.
- II. Çok su içme, çok idrara çıkma ve açıklanamayan kilo kaybı semptomları olan bireylerde rastgele bakılan venöz kan şekerinin >200mg/dl
- III. 75 gr oral glukoz tolerans testinde 2.saat kan şekerinin >200mg/dl
- IV. HbA1c düzeylerinin >6,5

\*Amerikan Ulusal Glikolize Hemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılmış ve Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) refans esseyleri ile bakılan.

#### 2.1.2. Kronik Komplikasyonları

##### 2.1.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık diabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 DM'da koroner arter hastalığı riski diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda başlar ve diyabet hastaların %60-70'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir (6).

### 2.1.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

*Diabetes mellitus* seyrinde görülen mikrovasküler komplikasyonlar aşağıda Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1.** Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları (2).

Retinopati
Non-proliferatif retinopati: Sert eksuda, mikroanevrizmalar
Proliferatif retinopati: Frajil kan damarları
Nefropati
Böbrek yetersizliği, hipertansiyon, proteinüri ve
ödem Nöropati

## 2.2. DİYABETİK NÖROPATİ

### 2.2.1. Tanım

Diyabetik bir hastada ortaya çıkan ve başka herhangi bir nedene bağlanamayan periferik sinir sistemi semptom ve bulguları diyabetik nöropati olarak tanımlanır. Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu diyabetik nöropatidir. On yılı aşkın bir süredir diyabeti olanların en az yarısında nöropati saptanmaktadır (7). Distal simetrik polinöropati (DSP) ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrı, diyabetik nöropatinin en sık rastlanan klinik şeklini oluşturmaktadır. Farklı tanı kriterleri esas alınarak yapılan epidemiyolojik araştırmalarda kronik sensorimotor nöropati prevalansı %4-64 arasında bulunmuştur (8). Tanı için diğer nöropati nedenleri ekarte edilmelidir. Hastalarda başlıca polinöropati, mononöropati ve otonom nöropati görülür. 1980’li yıllarda yayımlanan San Antonio konferansı raporunda diyabetik nöropati tanısı için, semptomlar, muayene bulguları, kantitatif duyu testleri ve elektrofizyolojik testlerin en az birinde patoloji saptanmasının gerektiği vurgulanmıştır. Ancak, takip eden yıllar içinde tanıya yönelik girişimlerin daha basitleştirildiği göze çarpmaktadır. Boulton tarafından Nöropati Özürülük Skoru (NÖS) ve Nöropati Semptom Skorları kullanılarak yapılan bir çalışmada, 6487 diyabetik olguda DSP prevalansı %28,5 oranında saptanmıştır. Tip 2 DM’ta sıklık %32,1 iken, Tip 1 DM’ta %22,7 bulunmuştur. Nöropati sıklığı hastanın cinsiyetinden etkilenmemiş, ancak yaş ve diyabet süresi ile pozitif korelasyon göstermiştir (8). Nöropati sıklığı 20-30 yaş grubunda %5 iken, 60 yaş ve üzerindeki hastalarda %50 düzeyindedir (9).

### 2.2.2. Patogenez

Diyabetik nöropati patogenezinden metabolik ve vasküler faktörler birlikte sorumludur. Ancak tetiği çeken metabolik faktör hiç kuşkusuz ki kronik hiperglisemidir. Hipergliseminin nöropati riskini arttırdığı ve seyrini hızlandırdığına dair pek çok kanıt bulunmaktadır (10,11). Kronik hiperglisemi patogenezin anahtarı görevini taşımaktadır. Burada genetik yatkınlığa bağlı vaso nervorum anormalligi ve mikrovasküler komplikasyonları da birlikte düşünmek gerekecektir. Bozulmuş glukoz toleransı olgularında bildirilen nöropatik ağrı sıklığı da bu kanıtlar ile paralellik göstermekte, glukoz düzeylerindeki minimal artışların bile periferik sinir patolojisine neden olabileceğine işaret etmektedir (12,13).

### 2.2.3. Sınıflama

Diabetes mellitus seyrinde görülen nöropati komplikasyonunun sınıflaması aşağıda Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Diyabetik Nöropati Sınıflandırması (14)

<b>A-Diffüz Nöropati</b>	
A-Diffüz Nöropati	e-Genitoüriner otonom nöropati
1- Distal Simetrik Sensorimotor Nöropati a-İnce lif nöropatisi	.mesane fonksiyon bozukluğu .seksüel fonksiyon bozukluğu f-
b-Kalın lif nöropatisi c-Miks nöropati 2- Otonom Nöropati a-	Hipoglisemik Farkındasızlık 3-Simetrik Proksimal Alt Extremitte Motor Nöropati
Anormal pupiller fonksiyon	B-Fokal Nöropati 1-Mononöropati 2-Pleksopati
b- Sodomotor fonksiyon bozukluğu	3-Mononöropati multipleks 4-Poliradikülopati
c- Kardiyovasküler otonom nöropati	5-Kranial mononöropati
d- Gastrointestinal otonom nöropati	
mide atonisi, safra kesesi atonisi, diabetik diare, adrenal medüller nöropati	

Hiperglisemi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki çok yönlüdür ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesinde birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. Hipergliseminin tetiklediği patolojik reaksiyonlardan biri polyol yolağının aktivasyonudur. Glukoz düzeylerinin artışı, başta nöral doku olmak üzere pek çok dokuda polyol yolağını

aktive eder ve sorbitol artışına, buna karşılık miyoinozitol düzeylerinin azalmasına neden olur. Sorbitoldeki artış ve miyoinozitoldeki azalma sinir ileti hızındaki yavaşlama ile sonlanır (15).

Kronik hipergliseminin bir diğer etkisi ileri glikolizasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumudur. Glikolizasyon son ürünlerine en iyi örnek diyabet takibinde kullanılan HbA1c'dir. Glukoz hemen hemen tüm proteinlerin amino grupları ile geri dönüşümsüz olarak bağlanma özelliği gösterir. Glikolizasyon son ürünleri olarak adlandırılan bu bağlanma ürünleri proteinlerin yapı ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Ayrıca, AGE ile spesifik reseptörünün (RAGE) etkileşimi sonucunda monositler ve endotelden sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezi artar. RAGE aktivasyonunun sinir liflerinde hasara yol açan matriks metalloproteinazların sentezini etkilediği de gösterilmiştir (16).

Sinir büyüme faktörü (NGF) başta olmak üzere büyüme faktörlerindeki azalmalar, protein kinaz C aktivasyonu, oksidatif stresin artışı da yine hiperglisemi ile diğer tetiklenen patolojik mekanizmalardır (16).

Nöral iskemi hiç kuşkusuz nöropatiye neden olan en önemli faktörlerden biridir. Epidemiyolojik araştırmalarda makrovasküler hastalığın varlığı nöropati gelişimi açısından bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Büyük damarlara uygulanan revaskülarizasyon girişimleri sonrasında sinir ileti hızında gözlenen artışlar, iskemik faktörlerin nöropati patogenezindeki rolüne ilişkin direkt kanıtlardır (17,18).

Oksidatif stresin nöropati ilişkisi bir diğer önemli patogenetik mekanizmadır. Gerek deneysel veriler, gerekse mitokondrial (SOD2) ve ekstrasellüler (SOD3) süperoksid dismutaz gen polimorfizminin nöropati riskindeki artışa neden olması, oksidatif stresin rolüne ilişkin kanıtlardır. Antioksidan ajanların olumlu etkilerine ait bazı veriler, yine bu mekanizmanın rolünü desteklemektedir (17,19,20).

#### *2.2.4. Tanısal Testler*

Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4), nöropatik ağrı tanısına yönelik ağrı sorgulama yöntemlerinden biri olan Görsel Analog Skalası (VAS) yardımı ile hasta tarafından 1-10 arasında derecelendirme yapılır (21). Bir diğer değerlendirme yöntemi The Leeds Assessment of Neuropathic Symptom and Signs (LANSS) ağrı sorgulamasıdır. Nöropatik- nosiseptif ağrı ayırımında güvenilir bir yöntem olan LANSS puanının 12 ve üstü olması nöropatik ağrı için tanısaldır (22).

Muayene yöntemlerinin standardizasyonu ve bulguların doğru yorumlanması tanının en önemli aşamasıdır. Bu amaçla Nöropati Özürülük Skoru (NÖS) kullanılmakta olup, skorun 0 olması normal, 10 olması maksimum defisiti göstermektedir (23,24).

#### *2.2.4.1. Kantitatif Duyu Testleri*

1- Vibrasyon algılama eşiği (VAE): Miyelinli kalın liflerin disfonksiyonunu gösteren vibrasyon duyusu kaybı hafif ve sublinik DSP'nin en önemli semptomlarından biridir. Reidel Seifer tipi 128 Hz'lik diapozon veya biothesiometre kullanılabilir ve 25 Hz'in üzerindeki değerlerde vibrasyon duyusu kaybı sözkonusudur (24,25).

2- Termal eşik: Termal enerji iletimi miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri tarafından sağlanmaktadır (25,26). Termal eşik değişiklikleri vibrasyon duyusu kaybı ve nöropatik ağrı ile korelasyon gösterir fakat güvenilir bir yöntem değildir (24,25).

#### *2.2.4.2. Basit Tarama Yöntemleri*

1-10 gramlık Semmes-Weinstein monofilmanı ve Neuropen basınç duyusunu değerlendirmek amacıyla başparmağın distaline uygulanır (24). Değişik çaptaki numaralı misina ipine benzer monofilmanlarla ayak plantar yüzeyine dokunulur, dokunma yerinde hissin derecesine göre duyu kaybı değerlendirilir (24).

#### *2.2.4.3. Elektrofizyolojik İnceleme*

DSP tanısında en objektif değerlendirmelerden biridir. A-alfa ve A-beta kalın lif tutulumunda iletimin azalması Elektromiyelografi (EMG) ile saptanırken, erken evredeki ince lif hasarını gösteremez. Ağrılı nöropatinin en sık nedeni olan miyelinsiz C lifleri hiçbir elektrofizyolojik bulgu vermez (24,25, 26).

#### *2.2.4.4. Sinir Biopsisi*

Sural sinirden alınan biopsi materyalinde miyelinli lif yoğunluğunun, aksonal atrofisinin ve rejenerasyon bulgularının değerlendirilmesi ayırıcı tanıda fayda sağlar. Fakat invaziv bir yöntemdir (27).

#### 2.2.4.5. *Deri Biopsisi*

İntraepidermal distal ince liflerin değerlendirilmesinde ve nöropatik hasarın erken tanısına olanak verir (28, 29).

#### 2.2.4.6. *Korneal Konfokal Mikroskopik İnceleme*

Korneal tabaka A-delta ve miyelinsiz C liflerinden zengindir. Korneal lif yoğunluğunda azalma, lif kısalma ve yumaklaşmaları en erken saptanan diyabetik polinöropati bulgularıdır (30,31).

#### 2.2.4.7. *Kardiyak Otonom Nöropati için Tanısal testler (32)*

Aşağıda bulunan testlerden bir ya da daha fazlasının pozitif olması kardiyak otonom nöropati lehine yorumlanır.

- I. İstirahat halinde kalp hızının 100'ün üzeri olması,
- II. Hastaya ayakta çekilen Elektrokardiyografi (EKG)'de 30. ve 15. vuru oranlanır; değer 1,03 altında olması,
- III. Hasta sırt üstü pozisyonda iken sistolik kan basıncı ölçümü yapılır. Ayağa kaldırılır ve 2 dakika sonra tekrar ölçülen sistolik kan basıncında 30 mmHg'dan fazla düşüklük saptanması,
- IV. Hastaya yatar pozisyonda 6 kez derin inspiryum ve 6 kez derin ekspiryumda EKG çekilmesi (yaşa göre oranına bakılır),
- V. Valsalva manevrasına kalp hızı cevabına bakılması (önce hızlanma sonrasında yavaşlama beklenir. Yavaşlama dönemindeki R-R mesafesi, hızlanma dönemindeki R-R'a oranlanır. 1,1'in altında saptanması),
- VI. Derin inspiryumla kalp hızı yanıtı 10 atım/dk'nın altında saptanması.

### **2.3. OSTEOPOROZ**

#### *T skoru 2.3.1. Tanım*

Osteoporoz (OP) düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artışla karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır. Kemik döngüsü sistemik hormonlarla, osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarını etkileyen lokal faktörlerle kontrol edilmektedir. Osteoporoz tanısı, Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ile KMY ölçümüyle konulur (33).



Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) osteoporoz tanısı için vertebra, kalça ve radius'ta kemik mineral dansitesi eşik değerleri tabloda belirtildi (Tablo 3) (34,35).

**Tablo 3.** Dünya Sağlık Örgütü KMY'ye göre Osteoporoz Kriterleri (43)

	t skoru
Normal	$\geq -1$
Osteopeni	$-1 > t \text{ skoru} > -2,5$
Osteoporoz	$-2,5 \geq t \text{ skoru}$
Ciddi osteoporoz	$-2,5 \geq t \text{ skoru}$ ve bir ya da fazla kırık varlığı

Dünya Sağlık Örgütü dünya çapında osteoporoz prevalansının büyük çoğunluğunu kadın olmak üzere 200 milyondan fazla olduğunu tahmin etmektedir (36). Amerikada 50 yaş üstü popülasyonunun %55'nin etkilendiği ve 2000 yılında dünyada osteoporozla bağlı kırıkların 9 milyon olduğu tahmin edilmiştir.(37).

### 2.3.2. Tanı'da Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometrinin rolü (DEXA)

DEXA radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniği olup, osteoporozun değerlendirilmesinde klinikte altın standart olarak kabul edilmektedir. Tüm DEXA sistemlerinde X-ray kaynağı ve X-ray detektörü bulunur. DEXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. Osteoporoz'un tanısında ve kırık riskinin belirlenmesinde invaziv olmayan KMY ölçümleri en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir (34). KMY'yi  $gr/cm^2$  olarak ölçer. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri duyarlılık oranının yüksek olması, hızlı uygulanması ve düşük radyasyon ışını içermesi nedeniyle halen altın standart olarak tanımlanır (33). Dezavantajı kortikal ve trabeküler kemikleri ayrı ayrı değerlendirememesidir.

DEXA omurgadaki skolyoz, dejeneratif değişiklikleri ve aorta kalsifikasyonları KMY değerlerini artırarak yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (32).

DEXA kullanılarak yapılan ölçümlerde KMY değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzeri kişilerde KMY'nin değerlendirilmesinde Z skoru önem kazanır. Z skorunun  $-2.0$

SD'ın altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır (44).

**T skoru:** Kemik kitlesinin genç erişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$\text{T skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Genç erişkin ortalama KMY değeri}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

**Z skoru:** Hastanın kemik kitlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$\text{Z Skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Aynı yaş grubunun ortalama KMY değeri}}{\text{Populasyonun standart sapma}}$$

Osteoporozun sınıflaması aşağıda tabloda verilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Osteoporozun sınıflandırılması (5).

Yaşa Göre	Juvenil Osteoporoz Erişkin Osteoporoz Senil Osteoporoz
Lokalizasyonuna Göre	Genel Osteoporoz Bölgesel Osteoporoz
Tutulan Kemik Dokuya Göre	Trabeküler Osteoporoz Kortikal Osteoporoz
Etyolojiye Göre	Primer Osteoporoz Sekonder Osteoporoz
Histolojik Görünümüne Göre	Hızlı Döngülü Osteoporoz Yavaş Döngülü Osteoporoz

### 2.3.3. Osteoporoz ve Kemik Yapım, Yıkım Belirteçleri

Kemik kayıp hızı, kemik yapım ve yıkımını gösteren biyokimyasal belirteçlerle belirlenebilir. Sağlıklı bir değerlendirme için en az bir yapım ve bir yıkım belirteci seçilmelidir (5).

#### 2.3.3.1. Kemik Yapım Parametreleri (5).

1. Kemik spesifik alkale fosfataz
2. Osteokalsin
3. Tip 1 prokollajen serum propeptid

#### 2.3.3.2. Kemik Yıkım Parametreleri (5).

1. İdrar ve serum çapraz bağı N-telopeptid
2. İdrar ve serum çapraz bağı C-telopeptid
3. İdrar hidroksiprolin
4. Serum tartarat-rezistan asit fosfataz
5. Serum kemik sialoprotein
6. İdrar hidroksilizin glikozitleri

#### 2.3.4. Tip 1 Diabetes Mellitus'ta Osteoporoz Riski

İnsülin ve diğer pankreatik hormonların kemik anabolik etkilerinin yokluğu sebebiyle iskelet sisteminin etkilenmesi şiddetlidir (37).

#### 2.3.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Osteoporoz Riski

Tip 2 DM'de kemik kitlesi yüksek olmasına rağmen, kemik kalitesi bozulduğundan kemik kırıklarına karşı koruyuculuk kaybolmuştur. Ayrıca görüş keskinliğinin bozulması, azalan renal fonksiyon, nöropati nedeniyle ortostatik, propriosepsiyon ve denge bozukluğu, vasküler komplikasyonlara bağlı olarak hastalarda düşme riski de artar (37).

Tip 2 DM'ta osteoporotik kırık dağılımı farklıdır. Çünkü yaş, cinsiyet ve obezite kırık insidansı üzerine ayrı etkiye sahiptir. Tip 2 DM'lu hastalarda obezite yaygın olmasının kemik kitlesi üzerine iyileştirici ve osteoporoz için koruyucu olduğu düşünülmektedir. Fakat son yapılan çalışmalarda 6000 yaşlı obez erkek hastada kırık insidansı, normal kilolu erkeklere oranla fazla bulunmuştur. Obez olup menapoz sonrası dönemdeki kadınlarda vertebra kırıkları yüksek saptanmıştır (37).

Bazı araştırmacılar diabetik hastalar için kortikal kemik kalitesinin önemli bir faktör olabileceğini savunmaktadır. Melton tarafından, kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT) kullanılarak kemik yapısı ve gücünün analiz edildiği, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda yapılan çalışmada, Tip 2 DM'de kemik kitlesindeki artışın tamamının trabeküler

kemikte olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kortikal porositinin yüksek olduğu saptanmıştır (37). Tip 2 DM'ta osteoblast ve osteoklastlar direkt ve indirekt etkilendiğinden kemik yapım ve yıkımı azalır. Kemik yapım parametreleri arasında sayılan osteokalsin düzeyi düşüktür. Osteokalsin, kemik mineralizasyonu için önemli olup matriks içinde kalsiyum (Ca) ve hidroksiapatiti bağlar; ayrıca glukoz metabolizması üzerinde iyileştirici etkiye sahiptir. Yüksek kan glukoz konsantrasyonu kemik mineralizasyonunu bozar (37).

#### 2.3.6. D vitamini ve osteoporoz

Vitamin D içeren besin sayısının az olması nedeniyle, bu vitaminin az bir kısmı (%10- 20) gıdalar ile alınır. Önemli bir kısmı (%80-90) UVB ışınları etkisiyle ciltte sentezlenir. Sentez için cilde direkt güneş ışını teması gereklidir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda, deride, oral alınan yaklaşık 20000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi gerçekleşir (39,40). Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (~0.5 MED) durumu ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezi sağlar. Cilt rengi açık olan bir insanda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller (39,42).

Vücudun D vitamini durumunu gösteren en iyi parametre serum 25(OH) vitamin D düzeyidir. 1 25(OH) vitaminin D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu araştırmacı D vitamini'nin; 30 ng/ml'nin (75 nmol/L) üzerindeki düzeyini yeterli, 20 ile 30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik, 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir (39). 25(OH) D düzeyi >150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir (39,42).

### *2.3.7. Nöropati İle Osteoporoz İlişkisi*

Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM ve Polinöropati (PNP)'li erkeklerde kemik yıkım oranı, polinöropatisi olmayan erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kemik yıkım belirteçlerinden c-telopeptid ve prokollajen tip1 aminoterminal propeptidi (P1NP) değerleride PNP'li hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (38). Bu da Tip 2 DM'li hastalarda osteoporozun gelişiminde, PNP'nin rol oynadığını düşündürmektedir. Diabetes mellitusta eklem beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyaranların azalmasının sekonder osteoporoz gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir (41).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. GEREÇLER

##### 3.1.1. Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri

Çalışma tek merkezli, retrospektif olarak tasarlandı. 1 Mart 2017 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran tip 2 diyabet tanısıyla takipli veya yeni tanı almış hastalarda DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) nöropatik ağrı sorgulama kriterleri ile nöropati tanısı alan hastalardan osteoporoz durumunu saptamak amacıyla son bir ay içerisinde DEXA ölçümleri yapılmış 145 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 07.02.2017/21 tarihli kararı ile ve 26.01.2017/21 protokol numarası ile onay alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

A. Kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar:

1. Hiper/hipotiroidi
2. Hiper/hipoparatiroidi
3. Hipogonadizm
4. 45 yaş altı hastalar,
5. Tip 1 DM olması.
6. Malignite tanısı olan hastalar.
7. Gastrointestinal cerrahi operasyon öyküsü
8. Kronik Böbrek Yetersizliği
9. Kronik Karaciğer Hastalığı
10. Romatolojik Hastalıklar
11. İnflamatuvar Barsak Hastalığı
12. Malabsorbsiyon yapan hastalıklar
13. Paget Hastalığı
14. D hipervitaminozu
15. Genetik Hastalıklar (Ehler Danlos Hastalığı, Marfan Sendromu vb)

B. Osteoporoz tedavisi alan hastalar,

C. Kemik mineral yoğunluğu üzerine etkili ilaç alanlar,

Kortikosteroid,

tiroid hormonu,  
kumadin, heparin,  
antiepileptik, metotreksat,

siklosporin, hormon replasman tedavisi alan hastalar,

- D. Herhangi bir nedenle organ nakli yapılan hastalar,
- E. Hamileler.

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Çalışma İşleyişi

Diyabetik nöropatisi saptanan, yapılmış DEXA ölçümleri bulunan çalışmaya dahil edilmiş hastaların boy, kilo, arteryel kan basıncı ölçümleri ve nöropati muayeneleri yapıldı. DN4 skorları hesaplandı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabet için kullandığı ilaçlar, boy, kilo, beden kitle indeksi, açlık ve tokluk plazma glukozu, HbA1c, vitamin B12, vitamin D, folik asit, TSH, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, DEXA ölçüm parametreleri, yeterli güneş ışığı maruziyeti olup olmadığı, menapoz süresi ve DM süresi kayıt edildi.

Hastaların yeterli güneş ışığına maruz kalıp kalmadığını tespit etmek için hastaların yaşam koşulları ve sosyal hayatları gözetilerek karar verildi( 39,40,42).

### 3.2.2. Fizik Muayene

Hastalar iç hastalıkları polikliniğinde değerlendirildi. Kan basıncı ölçümünden yarım saat öncesinde çay, kahve ve sigara içilmemiş olmasına dikkat edildi. Arteryel kan basıncı ölçümleri, en az 5 dakikalık dinlenmenin ardından, her iki koldan, sfingomanometreyle yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri yapıldı.

### 3.2.3. Vücut Kitle İndeksi Hesaplanması

Hastaların obezite yönünden değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi (VKI) vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı.

VKI'si; 18,5 ( $\text{kg/m}^2$ ) altında olması; düşük kilolu, 18,5-24,9 ( $\text{kg/m}^2$ ) arası olması normal, 25-29,9 ( $\text{kg/m}^2$ ) arası olması fazla kilolu, 30-39,9 ( $\text{kg/m}^2$ ) arası olması obezite, >40 ( $\text{kg/m}^2$ ) üstünde olması morbid obezite olarak tanımlandı.

### 3.2.4. Nöropati Muayenesi

Periferik nöropati muayenesi için tüm dünyada uygulanan Türkiye'de de

yaygınlaşan nöroloji guidelinelerinde kabul gören basit, kliniklerde kolay uygulanabilen bir yöntem olan **DN4** (Douleur Neuropathique 4 questions) anketi uygulandı.

DN-4 Anketi klinikte kolayca uygulanabilecek pratik bir değerlendirme yöntemidir. Toplam 10 maddeden oluşur, 7 madde hastaya sorulan sorulardan 3 madde ise fizik muayene bulgularından oluşur (tablo 5). 10 maddeden en az dördünün pozitif olması nöropati varlığını gösterir (46).

**DN4** anketi hastalara uygulandı. 10 puan üzerinden 4 puan alan hastalara nöropati tanısı koyuldu ve çalışmaya sadece nöropatisi olan hastalar dahil edildi.

**Tablo 5.** Nöropatik ağrı DN4 anketi

Hasta ile görüşme		
Soru 1: Ağrı aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?		
1. Yanma	Evet	Hayır
2. Ağrılı soğuk hissi	Evet	Hayır
3. Elektrik çarpması	Evet	Hayır
Soru 2: Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlasıyla ilişkili mi?		
4. Karıncalanma	Evet	Hayır
5. İgnelenme	Evet	Hayır
6. Hissizlik	Evet	Hayır
7. Kaşınma	Evet	Hayır
Hastanın Muayenesi		
Soru 3: Ağrı fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?		
8. Dokunma hipoestezisi	Evet	Hayır
9. İğne hipoestezisi	Evet	Hayır
Soru 4: Ağrılı bölgede ağrıya neden olabiliyor ya da ağrıyı artırabiliyor mu?		
10. Fırçalama	Evet	Hayır



### 3.3. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER VE DEĞERLER

Tüm hastaların 12 saatlik açlık periyodundan sonra serum kalsiyum, fosfor, albumin, Mg, Vit D, Vit B12, Parathomon, kreatin, AST, ALT, alkalin fosfataz, GGT, total bilirubin, albumin, ferritin, metabolik belirteçleri Bozok Üniversitesi Merkez Laboratuvarında standart yöntemlerle 24 kanallı otomatize kimyasal analizör ile ölçüldü. LDL kolesterol direk yöntemle, HDL kolesterol direk immünojenik olmayan yöntemle, trigliserid triüder reaksiyonu ile Roche Modular otoanalizöründe spektrofotometrik olarak, hs-CRP Dade Behring BN II cihazında nefelometrik olarak ölçüldü.

### 3.4. KEMİK MİNERAL DENSİTE DEĞERLERİ

Hastaların yapılmış olan DEXA (dual enerji X-ray absorpsiyometri) ölçümleri değerlendirildi. Lomber vertebra (L1-L4), femur (boyun, Wards, trokanter, total) bölgelerindeki KMY gr/cm olarak tespit edildi ve T skorları kayıt edildi

**Tablo 6.** Dünya Sağlık Örgütü' nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı (43)

Sınıflama	KMY	T skoru
<b>Normal</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
<b>Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
<b>Osteoporoz</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 a da daha düşük
<b>Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz</b>	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2,5 ya da

**KMY:** Kemik mineral yoğunluğu

### 3.6. İSTATİSTİK

Verilerin analizi için, SPSS 21.0 Programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Dağılımların normalliğine bakıldı. Grup sayısı iki olan verilerde dağılım normal ise t testi, normal değilse Mann Whitney-u testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda dağılım normal ise ANOVA, normal değilse

Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan test sonucunda bulunan p değeri anlamlı bulunduğunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Scale değişkenler arasındaki ilişkileri tespit edebilmek amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır.

Korelasyon analizi yapılırken değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile bakılmıştır. Normal Dağılan değişkenler için Pearson Korelasyon Analizi, dağılmayanlar için ise Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır.

Scale değişkenlerin kategorik incelemesi yapılırken, ilgili değişkenin normallik durumuna göre Student t veya Mann Whitney U testi yapılmıştır.

İstatistik analizin daha kolay yapılabilmesi ve sonuçların daha anlaşılabilir olması için KMY ölçümlerinde T skorları pozitif değer olarak belirtilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 45 ile 80 arasında değişmekte olan; 20'si erkek (%13,7) ve 125'i kadın (%86,3) olmak üzere toplam 145 tip 2 diyabetik nöropatili hasta dâhil edildi.

Tüm olguların yaş ortalaması  $63,19 \pm 8,42$ ; ortalama diyabet yaşları ise  $11,12 \pm 7,68$  saptandı. Tüm olguların vücut kitle indeksi  $28,39 \pm 4,27$  olarak bulundu. Olguların ortalama HbA1c düzeyi ise  $8,61 \pm 2,29$  idi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Tüm Olgularda Genel Demografik Değerlendirme

	Ortalama $\pm$ SD	minimum	maksimum
Yaş (yıl)	$63,19 \pm 8,42$	46	81
Diyabet yaşı (yıl)	$11,12 \pm 7,68$	1	40
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	$28,39 \pm 4,27$	20	42
Hba1c (%)	$8,61 \pm 2,29$	4,7	16,8

Çalışmaya dahil edilen diyabetik nöropatili tüm olguların sosyodemografik verileri ve saptanan laboratuvar değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

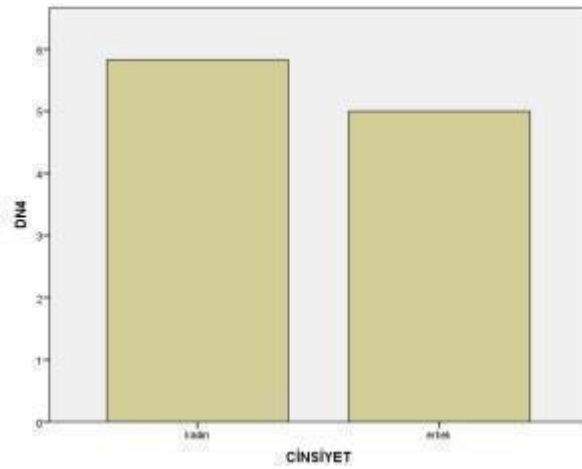
Değişken	Referans aralığı	ortalama $\pm$ SD
Yaş (yıl)	45-80	$63,19 \pm 8,41$
Boy (cm)	-	$164,84 \pm 6,33$
Kilo (kg)	-	$77,57 \pm 9,27$
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	-	$28,38 \pm 4,27$
Diyabet süresi (yıl)	-	$11,12 \pm 7,68$
KB sistolik (mmHg)	-	
KB diyastolik (mmHg)	-	
Hba1c (%)	-	$8,60 \pm 2,28$
Açlık Glukoz (mg/dl)	70 – 105 mg/dL	$209,6 \pm 99,9$
DN4*skoru	-	$5,71 \pm 1,63$
Kreatinin (mg/dL)	0,3 – 1,4 mg/dL	$0,82 \pm 0,19$
Kalsiyum (mg/dL)	8,4 – 10,2 mg/dL	$9,0 \pm 0,80$
Magnezyum (mg/dL)	1,6 – 2,6 mg/dL	$1,98 \pm 0,45$

**Tablo 8.** (Devam) Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları

Değişken	Referans aralığı	ortalama±SD
Fosfor (mg/dL)	2,3 - 4,7 mg/dL	3,50± 0,77
Albumin (g/dL)	3,5 - 5,0 g/dL	4,05±0,35
Parathormon (ng/L)	10-65 pg/ml	45,10 ±21,15
D vitamini (ng/ml)	6,5 - 50 ng/dL	11,72± 6,29
Folik asit (ng/mL)	3-17 ng/ml	9,10 ±3,19
Vitamin B12 (pg/ML)	187 - 883 pg/mL	280 ±189,9
Trigliserid (mg/dL)	35 - 160 mg/dL	203,44 ±99,75
T.kolesterol (mg/dL)	100 - 200 mg/dL	207±50,46
LDL (mg/dL)	0 - 130 mg/dL	127±37,48
HDL (mg/dL)	29 - 71 mg/dL	45,23± 9,67
TSH (mIU/L)	0,35 - 4,94 uIU/mL	1,84 ±3,24
Total T skoru (lomber)	-	-2,40 ± 0,85
Total T skoru (femur)	-	-1,35 ±0,67
Total Gr (femur) (gr/cm2)	-	0,98 ± 0,40

Hasta seçiminde nöropati tayini için kullanılan DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) anket yöntemine göre çalışmaya alınan hastaların ortalama DN4 skoru 5,71±1,63 saptandı.

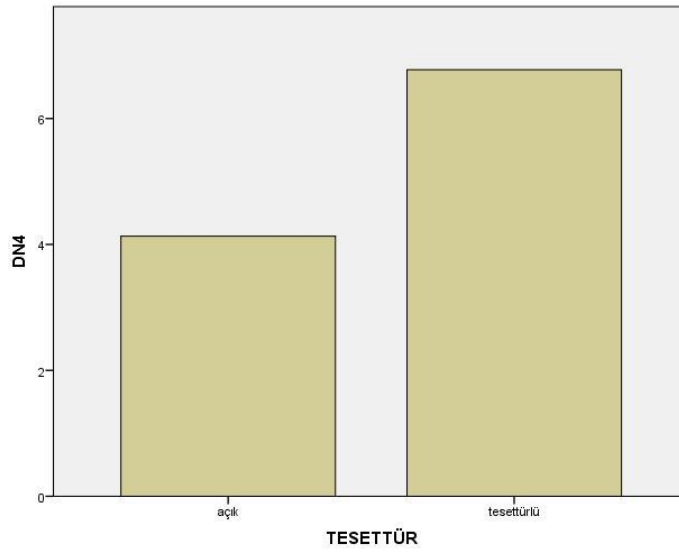
Kadın hastalarda erkeklere göre nöropati DN4 skorunun daha yüksek olduğu görüldü (p:0,032) (Grafik 1).



**Grafik 1.** DN4 ile cinsiyet ilişkisi

Nöropati şiddeti ile yaş, vücut kitle endeksi ve diyabet süresi arasında herhangi bir ilişki saptanamadı (sırayla p:0,77; 0,83; 0,18).

Hastaların HbA1c düzeyleri ile DN4 skoru arasında pozitif korelasyon olduğu (p:0,034), güneş ışığı maruziyeti yetersiz bayanların DN4 skorunun daha yüksek olduğu (p <0,001) (Grafik 2), menapozda kalma süresi arttıkça DN4 skorunun arttığı (p:0,01), sigara içenlerde DN4 skorunun daha yüksek olduğu (p <0,001) görüldü (Tablo 9).



**Grafik 2.** DN4 ile güneş ışığı maruziyeti ilişkisi

**Tablo 9.** DN4 ile sigara kullanımı ilişkisi

	Sigara içimi		P değeri
	Yok (n:94)	Var (n: 49)	
	ortalama±SD	ortalama±SD	
DN4 skoru	5±1	7±2	p <0,001

Diyabet tedavi şekline göre hastalar gruplandırıldığında; yalnız oral antidiyabetik, yalnız insülin veya hem OAD hem insülin kullananlar arasında DN4 skoru açısından fark olmadığı görüldü (p:0,17) (Tablo 10).

**Tablo 10.** DN4 skoru ile diyabet tedavi şekli ilişkisi

DN4 skoru	Diyabet tedavi şekli			P değeri
	Yalnız OAD (n:75)	OAD+İNSÜLİN (n:49)	İNSÜLİN (n:21)	
	ortalama±SD	ortalama±SD	ortalama±SD	
	6±2	6±2	5±2	

Hastaların bakılan vitamin B12, folik asit ve D vitamini düzeyleri ile diyabetik nöropati arasında ilişki olup olmadığı da araştırıldı ve serum D vitamini düzeyi azaldıkça diyabetik nöropatinin şiddetini gösteren DN4 skorunun arttığı saptandı (p <0,001). Vitamin B12 ve folik asit ile nöropati arasında anlamlı ilişki görülemedi (sırasıyla p:0,79; 0,26).

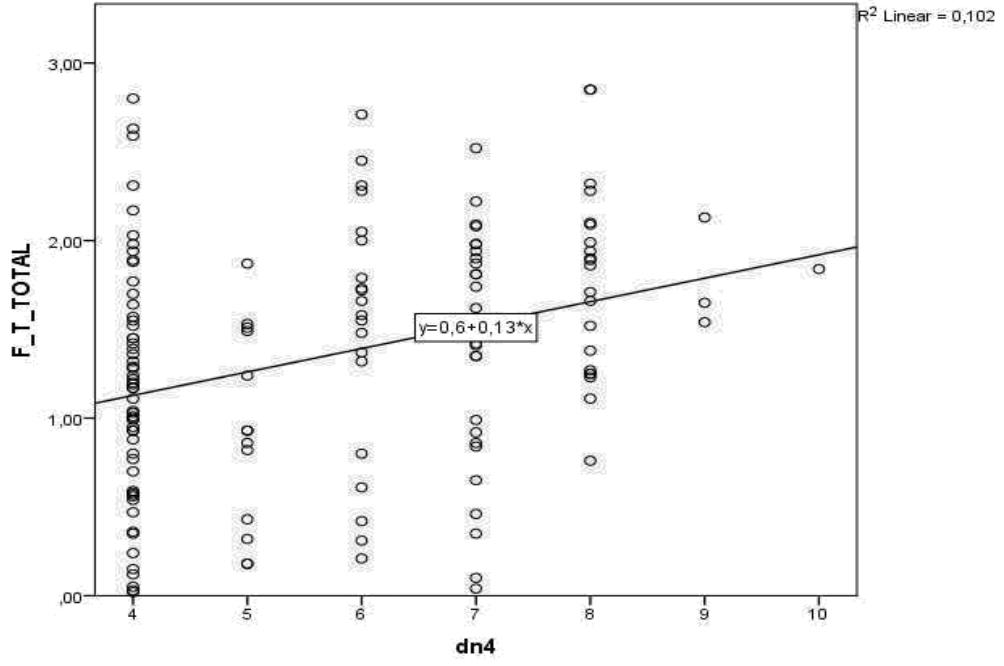
Çalışmaya alınan KMY DEXA yöntemi ile tespit edilmiş olan diyabetik nöropatili hastaların ortalama lomber bölge T skoru -2,40 femur total T skoru -1,35 femur KMY 0,98 (gr/cm<sup>2</sup>) olarak saptandı.

Çalışmaya alınan diyabetik nöropatili bulunan hastaların yapılan DEXA incelemeleri sonucunda 72 hastada osteoporoz, 62 hastada osteopeni saptanırken 11 hastanın KMY u normal saptandı. Cinsiyete göre KMY değerlendirmesi ise tabloda verilmiştir.

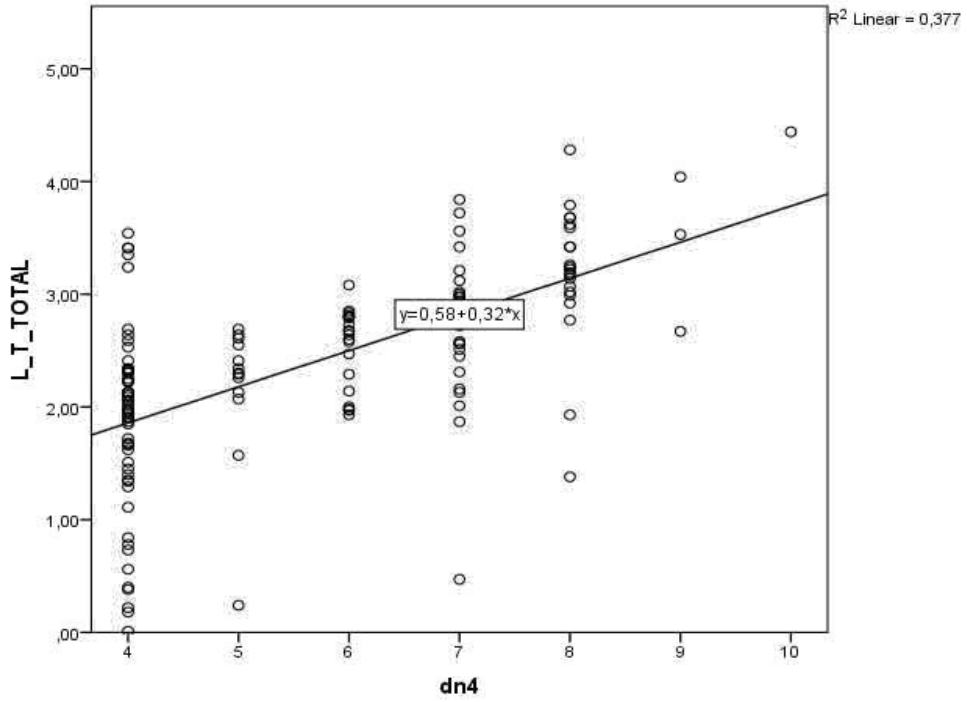
**Tablo 11.** Hastaların DSÖ ölçütlerine göre yapılan KMY değerlendirilmesi

T skoru değeri	Kadın (n)	Erkek (n)
-1 ve üzeri	5	6
-1 ile -2,5 arası	52	10
-2.5 ve altı	68	4
Toplam	125	20

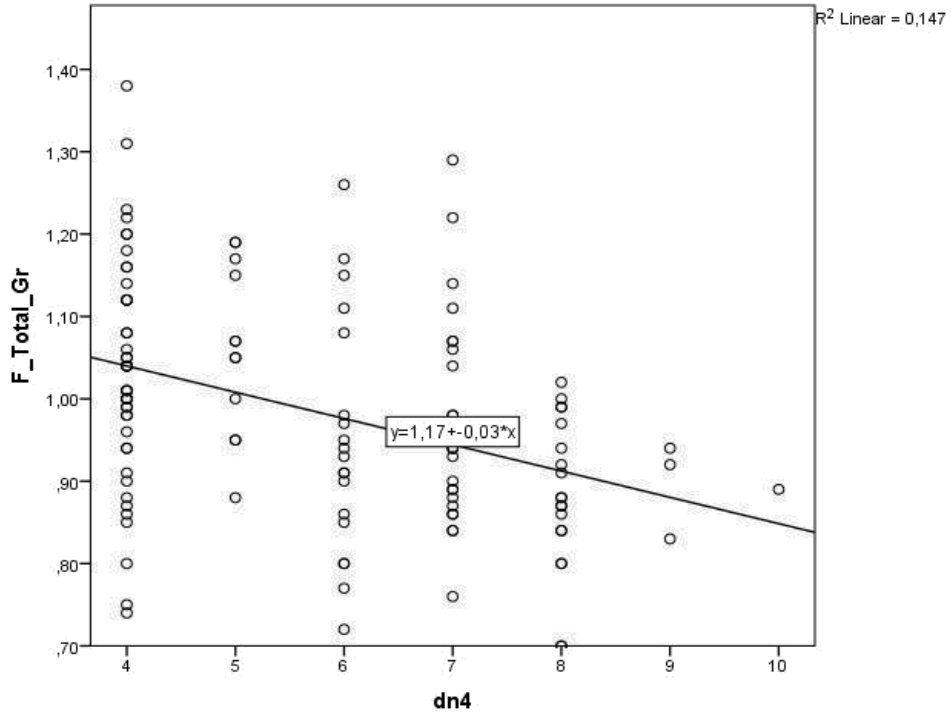
Diyabetik nöropatinin şiddeti ile kemik mineral yoğunluğundaki kaybın derecesi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (total lomber t skoru,total femur t skoru ve total femur KMY(gr/cm<sup>2</sup>) değişkenleri için (p <0,001). Nöropatinin şiddeti arttıkça hem lomber bölge hem femur bölgesi için kemik mineral yoğunluğunun giderek azaldığı aşağıdaki korelasyon eğrilerinde net bir şekilde görülmektedir.



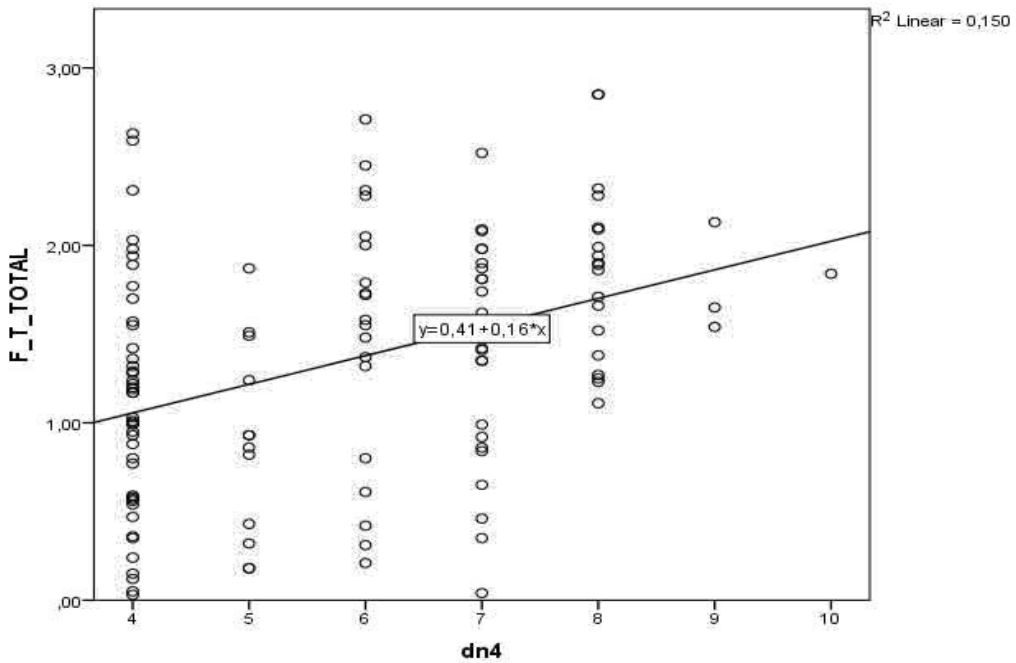
**Grafik 3.** Erkeklerde DN4 skoru ile lomber total T skoru ilişkisi ( $p < 0,001$ )



**Grafik 4.** Erkeklerde DN4 skoru ile femur total T skoru ilişkisi ( $p < 0,001$ )

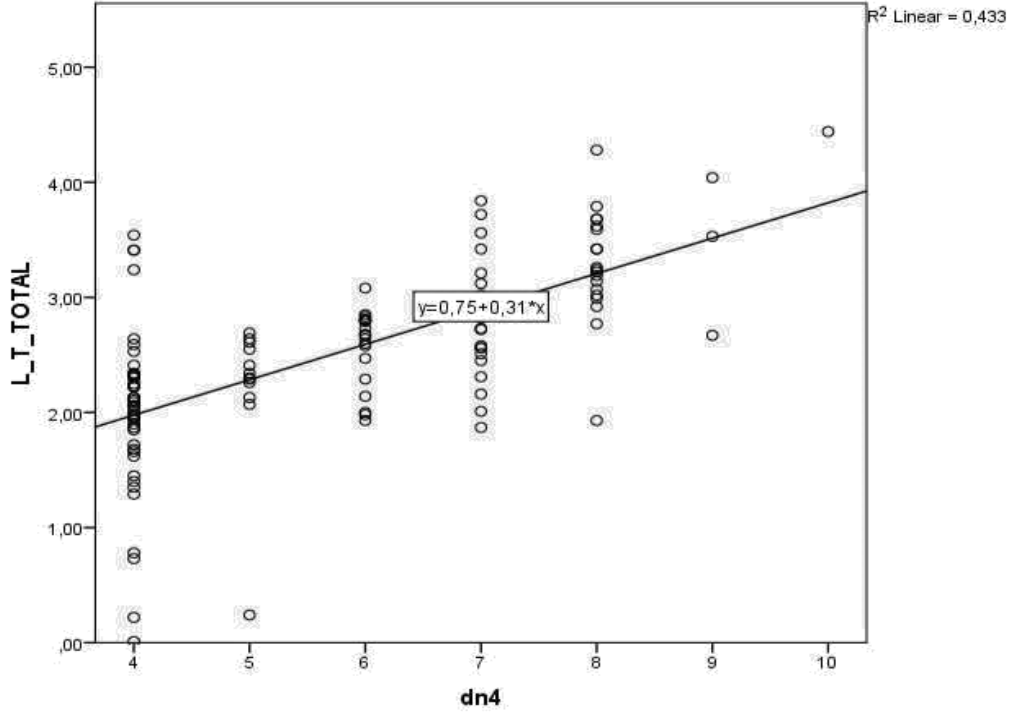


**Grafik 5.** Erkeklerde DN4 skoru ile Femur total gr (gr/cm<sup>2</sup>) ilişki (p <0,001)

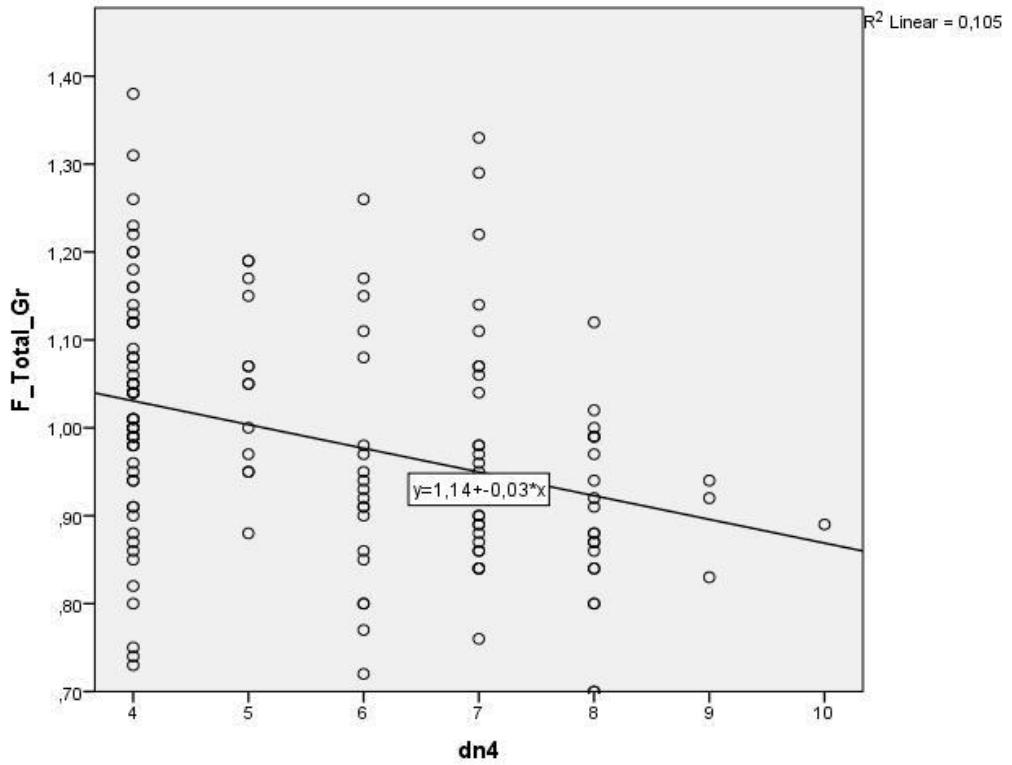


**Grafik 6.** Kadınlarda DN4 ile femur total t skoru ilişkisi (p <0,001)





**Grafik 7.** Kadınlarda DN4 ile Lomber total t skoru ilişkisi ( $p < 0,001$ )



**Grafik 8.** Kadınlarda DN4 skoru ile Femur total gr (gr/cm<sup>2</sup>) ilişkisi ( $p < 0,001$ )

KMY'daki azalma ile güneş ışığı maruziyeti arasındaki ilişki de çalışmamızda incelenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Güneş ışığı maruziyeti yetersiz olmanın femur ve lomber bölgede osteoporozu artırdığı femur total kemik yoğunluğundada azalmaya sebep olduğu görülmüştür (Tablo 12).

**Tablo 12.** Güneş ışığı maruziyeti ile osteoporoz ilişkisi

	güneş ışığı maruziyeti		P değeri
	Yeterli (n:45)	Yetersiz (n:80)	
	ortalama±SD	ortalama±SD	
Lomber total T skoru	-2,06±0,72	-2,82±0,64	<0,001
femur total T skoru	-1,11±0,66	-1,5±0,65	0,001
Femur total gr (gr/cm2)	1,03±0,2	0,95±0,13	0,001

KMY ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde femur bölgesi için kadın ve erkek cinsiyet arasında fark görülmezken lomber bölgedeki KMY'daki azalmanın kadınlarda erkeklere göre anlamlı biçimde daha fazla olduğu görüldü (Tablo 13).

**Tablo 13.** Cinsiyet ile osteoporoz ilişkisi

	cinsiyet		P değeri
	Kadın (n: 125)	Erkek (n:20)	
	ortalama±SD	ortalama±SD	
Lomber total T skoru	-2,54±0,76	-1,59±0,97	<0,001
Femur total T skoru	-1,35±0,68	-1,38±0,68	0,909
Femur total gr (gr/cm2)	0,98±0,26	1,00±0,14	0,509

Osteoporoz ile HbA1c (p:0,587, p:0,970, p:0,936) ve VKI (p: 0,885) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Menapozda kalma süresi arttıkça hem lomber hem femur bölgesinde KMY'nun giderek azaldığı görülmüş iken (sırasıyla p: 0,02 ve <0,001); diyabet süresi ile yalnızca lomber bölge T skoru arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanabilmiştir. Diyabet süresi uzadıkça lomber bölgede KMY daki azalmanın giderek arttığı saptanmıştır (p.0,009).

Diyabet tedavi şekli (yalnız OAD, OAD+ insulin ve yalnız insulin kullanımı) ile KMY arasında ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır (p>0,05).

## 5. TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda periferik nöropati çok sık rastlanan bir komplikasyondur. Distal simetrik polinöropati ve otonom nöropatinin, nöroosteoartropatiyi tetiklediği, kemik yıkım ve yapımını etkileyerek Charcot ayağına kadar gidebildiği bilinmektedir (45). Diyabetik polinöropatinin iskelet sistemi üzerindeki etkisi sadece alt ekstremitte ile sınırlı değildir. Bu komplikasyonun KMY kaybı, OP ve kırık riski ile ilişkisine dair veriler vardır ancak yetersiz ve tartışmalıdır.

Çalışma sonuçlarımıza göre diyabetik nöropatinin şiddeti ile kemik mineral yoğunluğundaki kaybın derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Nöropatinin şiddeti arttıkça hem lomber bölge hem femur bölgesi için kemik mineral yoğunluğunun giderek azaldığı görülmüştür. Çalışmamızın bu sonucu birçok çalışmayla korele sonuçlar vermiştir. Diyabetik komplikasyonları olan hastalarda KMY'nun düşük ve fraktür riskinin artmış olduğu bulunmuştur (70). Retinopati egzersizi dolayısıyla kas kitlesini azaltarak ve görme bozukluğuna neden olarak; nefropati kemik metabolizmasını etkileyerek; nöropati egzersizi azaltarak ve anjiyopati direkt olarak kemik vaskülarizasyonunu etkileyerek rol oynayabilir (69). Komplikasyonlara bağlı olarak artmış düşme riskinin fraktür riskinde artışa katkısı olabileceği de belirtilmektedir (70).

Glisemik kontrol ve diyabetin komplikasyonlarının KMY üzerine olan etkileri de araştırma konusudur. İyi glisemik kontrolün Tip2 DM hastalarını kemik kaybından koruyabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (58-59). Tip 2 DM hastalığı olan 38 erkekte yapılan bir çalışmada ise kötü glisemik kontrol, uzun hastalık süresi ve kötü renal fonksiyonu olan olgularda daha düşük KMY değerleri bulmuşlardır (60). Bir diğer çalışmada kötü kontrollü Tip 2 DM olgularında metabolik iyileşmenin, kısa dönemde kemik döngüsünü azalttığı gösterilmiş ve bunun sonucu olarakta glisemik kontrolün Tip 2 DM hastalarını kemik kaybından koruyabileceği bildirilmiştir (58). Çalışmamızda glisemik kontrolün daha iyi olduğu hastalarda total nöropati skoru daha düşük bulunmuştur (p:0,034). Ancak glisemik kontrol (HbA1c düzeyi) ile KMY da kayıp arasında istatistiksel bir ilişki saptanamamıştır (p>0,05).

9449 kadında yapılan bir çalışmada, diyabete sahip olmanın diyabeti olmayanlara göre daha yüksek kırık riskine sebep olduğu görülmüştür (64). Bir başka çalışmada ise HbA1c >8 olan olan 78 hastada 3 haftalık iyi glisemik kontrolün kemik kaybını yavaşlattığı bildirilmiştir (65).

Yaş, menopozdan sonra geçen süre ve diyabet süresi, diyabetik olgularda düşük KMY için risk faktörü olarak bildirilmiştir (61). Çalışmamızda diyabet süresi arttıkça femur KMY (gr/cm<sup>2</sup>)’de azalma tespit edilmiştir ki bu sonuç bu konudaki diğer çalışmalarla benzerdir. Menapoz Süresi ile osteoporoz ilişkisinde lomber total t skoru (p değeri:0,023)ve femur total t skoru (p <0,001) ile pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edilmişken, femur total gr (p <0,001) arasında negatif ve anlamlı bir ilişki tespit edildi. Yani menopozda kalma süresi arttıkça KMY da giderek azalma olduğu çalışmamız ile de bir kez daha görüldü. Bu bulgu literatürde birçok çalışma ile koreledir. Yine menopoz süresi ile DN4 ilişkisine baktığımızda postmenopozal süre arttıkça polinöropati skorunun da arttığı tespit edildi (p:0,010). Bu durum menopozda kalma süresi boyunca hormonal değişikliklerin ve diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının birlikteliği ile yorumlanabilir. Prospektif bir kohort çalışmasında 32.089 postmenopozal kadın, diyabet ve diğer potansiyel risk faktörlerini sorgulandıktan sonra email aracılığıyla kalça kırığı insidansı 11 yıl boyunca ki takiplerinde sorgulanmış, tip 2 DM olgularında kalça kırığı insidansı diyabetik olmayanlara göre 1.7 kat daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, İnsülin veya OAD kullanımının ve Tip 2 DM hastalık süresinin de yüksek insidansla ilişkili olduğu, çalışma başlangıcında diyabeti olmayan ancak takipleri sırasında diyabet gelişen olgularda da diyabet gelişmeyenlere göre kalça kırığı rölatif riskinin 1,6 daha fazla olduğu bulunmuştur (62). Gregorio ve ark tip 2 diyabetik olgularda antidiyabetik tedavinin tipinin, KMY veya fosfat-kalsiyum metabolizması üzerine etkili bulunmadığıdır (63) Bizim çalışmamızda diyabet tedavi şekline bakıldığında sadece OAD kullanan 75, OAD+İnsülin kullanan 49, sadece insulin kullanan 21 hasta olduğu tespit edildi. Tedavi şekli ve KMY arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak için yapılan analiz sonucuna göre tedavi şeklinin KMY üzerinde etkili olmadığı görüldü ve diğer çalışmalara paralel bir sonuç tespit edildi.

Bizim bulgularımızdan farklı olarak; bazı çalışmalarda Tip 2 diyabetik obez kadınlarda KMY değerlerinin normal veya artmış olduğu bildirilmektedir (77). Erkeklerde gözlenmeyip postmenopozal kadın diyabetik olgularda gözlenen yüksek KMY değerlerinin, kadınlarda obezite ve hiperglisemi-hiperinsülinemi nedeniyle artmış androjenite ile ilgili olabileceği ileri sürülen çalışmalar mevcuttur. Adipoz dokuda androjenlerin östrojene aromatisasyonu sağlanır. Düşük VKI olanlarda daha az dönüşüm meydana gelir. Adipoz dokuda % 10-15, kas dokusunda % 25-30 dönüşüm vardır ( 83).

Bizim çalışmamızda ise beden kitle indeksi ile osteoporoz ve nöropatinin şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Diyabetik hastalarda gelişen polinöropatinin tanısı klinik ve elektrofizyolojik testlerin birlikte kullanımı ile yapılır. Diyabetik hastaların diabetes mellitus tanısı aldıkları ilk yılda polinöropati oranı % 7 bulunurken, 25 yıllık izleme sonucu polinöropati % 50'ye çıkmıştır. Bu klinik değerlendirmeye EMG ve diğer yardımcı testleri de eklendiğinde diyabetes mellitusta polinöropati oranı %60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik polinöropatilerde eklendiğinde % 90'lara çıkmaktadır (47).

Kaplan ve arkadaşlarının "Diyabetik Polinöropati için Risk Faktörleri" isimli çalışmasında total nöropati skoru ile diyabet süresi, nöropatik semptom süresi, retinopati, hipertansiyon ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Araştırılan diğer faktörler arasında (yaş, cinsiyet, boy, tedavi, hiperlipidemi, sigara içme) anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (48). Tamer ve ark. (49) ile Booya ve ark. (50) diyabetik hastalarda nöropatinin erkeklerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (49-50). Çalışmamızda ise total nöropati skoru kadınlarda daha yüksek bulundu (p:0,032).

Abougambou ve ark. 2012 yılında 1077 tip 2 DM hastasıyla yaptıkları bir çalışmada diyabetik nöropati prevalansını %54,7 bulmuşlardır. Bu yüksek oranın kötü glisemik kontrol ile ilişkili olabileceğini, çalışmaya alınan hastaların HbA1c değerleri ortalamasının yüksek bulunduğunu (HbA1c 8,7±2,3) belirtmişler ve HbA1c değerinin diyabetik nöropati gelişiminde modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (50). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da HbA1c ile nöropati şiddeti arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur (p:0,034). Ivan Tkac ve ark. (51) kötü diyabetik kontrolün, (HbA1c >%9) polinöropatinin ciddiyetini etkileyen en önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Allen C ve ark. (52) tip 1 diyabet tanılı, 86 genç erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada diyabetik polinöropati ile HbA1c arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır.

Veterans Affairs Diabetes Trial ve Veterans Affairs Cooperative Study, tip 2 DM hastalarında HbA1c değerlerinin diyabetik periferik nöropatide çok önemli bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT), HbA1c değerlerinin kontrol altında tutulmasıyla diyabetik nöropatinin önemli derecede azaldığını vurgulamıştır (53-54).

Total nöropati skoru ile güneş ışığı maruziyeti arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p < 0,001$ ). Güneş ışığı maruziyeti yetersiz olanlar daha yüksek nöropati skoruna sahipti. Tuba güler ve ark yaptığı bir çalışmada 30-40 yaşları arasında olan 40 açık giyim tarzında giyinen, 40 kapalı giyim tarzına sahip iki grup arasında bakılan D vitamini seviyesi kapalı giyim tarzına sahip grupta düşük bulunmuş (56). Zerrin Şahin ve ark yaptığı bir çalışmada (55) kış mevsiminde giyim tarzının D vitamini üzerine etkisine bakmışlar; birinci grupta yaz ve kış mevsimlerinde yüz ve elleri dışında kapalı tarz giyinen 32 kişi, ikinci grupta yaz dönemlerinde ekstremiteler ekstremiteler distalleri ve başı açık tarzda giyinen 22 kişi çalışmaya alınmış. Her iki gruptaki D vitamini düşüklüğünün normalde kasım- mart dönemlerinde hemen hemen hiç 25(OH)D vitamini sentezinin olmamasından kaynaklandığı, kış mevsiminde gruplar arasında giyim tarzında farklılık olmamasına rağmen birinci grupta saptanan kan vitamin D düzeyindeki daha belirgin düşüklüğün ise, bir önceki yaz döneminde giyilen kıyafetlerin güneş ışını engelleyici etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Güneş ışığı maruziyeti nöropati ilişkisini ortaya koyan literatürde bir çalışmaya rastlanılmadı. Ancak güneş ışığı maruziyeti yetersiz olanlarda D vitamini eksikliğinin fazla olmasını hesaba katarsak D vitamini ile nöropatik ağrılar arasında bir ilişki düşünebiliriz. Nitekim literatürde bu konuda çalışmalar mevcut. Teorik olarak D vitamini replasmanı, enflamatuvar kaynaklı ağrılar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Diyabetik polinöropatili hastalarda D vitamini ile tedavi sonrası ağrılarının azaldığı saptanmıştır (74). Yapılan bir çalışmada, D vitamini tedavisiyle hastaların %90'ında ağrılarının azaldığı ya da kaybolduğu saptanmıştır (76). Total nöropati skoru ile D vitamini, B12 vitamini, Folik Asit arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla yapılan analiz sonucunda sadece D vitamin ile nöropati şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). Folik asit (FA) ve Vitamin B12 eksikliğinin nöropatiye sebep olduğu yıllardır bilinmektedir. FA ve B12 vitaminin DN4 ile ilişkisinin anlamsız çıkması çalışmamızda FA ve vitamin B12 eksikliği olan vakaların dışlanmasına bağlı olabilir. D vitamini nöropati ilişkisini konu alan çalışmalar da mevcuttur. Düşük 25 (OH) D düzeyi diyabetik nöropati ile ilişkilidir. D vit düzeyinin replasman ile düzeltilmesi (18- 30 ng/ml) nöropatik ağrının azalması ile ilişkili bulunmuştur (68).

Yine çalışmamızda, menapozda geçen süre arttıkça nöropati şiddetinin arttığı bulunmuştur ( $p:0,010$ ). Yüksel Kaplan'ın menapoz ile nöropati ilişkisini konu alan bir makalesinde (66) menopozla birlikte, sinir sisteminin hem santral hem de periferik

kısının, pek çok bölgede östrojen reseptörü içerdiğinden oluşan hipoöstrojenemiden etkilendiği belirtilmektedir. Östrojenin nöroprotektif etkisi olduğuna dair çalışmalarda mevcuttur.

Total nöropati skoru ile sigara kullanımı arasında ilişkiyi tespit etmek için yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Sigara kullananlarda nöropati skorları daha yüksek saptanmıştır. Sigaranın iskemik yolla birçok organ ve sisteme zararları bilinmektedir. Aksu ve ark yaptığı çalışmada (67) sigaranın iskemik nöropati yaptığı saptanmıştır. Literatürde benzer iskemik nöropati vakaları bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının doku iskemisine yol açtığı ve kemik yapısını etkilediği belirtilmektedir (78). Vasküler komplikasyonlar progresif diyabetik osteopenide kritik rol oynar (79). Yayınlar göre tip 1 diyabetik bayan hastalarda nöropatinin kemik monoflaman yapısının bozulmasıyla beraber düşük femur KMD değerlerine neden olduğu belirtilmektedir (80). Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda da proliferatif retinopatinin düşük lomber ve femur KMD değerleri ile ilişkisi saptanmıştır (81-82). Sonuç olarak çalışmamızda diyabetin mikrovasküler ve mikrodolaşım üzerindeki olumsuz etkileri sonrası ortaya çıkan polinöropati ve polinöropatinin de hızlandırdığı fiziksel immobilitenin, kemik metabolizması bozukluğuna ve osteoporoza zemin hazırladığını düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızın bulgularına göre; çalışmaya alınan diyabetik nöropatisi bulunan hastalardan 72 sinde osteoporoz, 62 sinde osteopeni saptanırken 11 hastanın KMY nun normal olduğu görüldü. Diyabetik polinöropatinin lomber ve femur bölgesinde osteoporozu hızlandığı, güneş ışığı maruziyetinin nöropati ve osteoporoz ile ilişkisi olduğu tespit edildi. Güneş ışığı maruziyeti yetersiz olanlarda nöropati skorunun ve kemik kaybının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Nöropatinin kemik dolaşımını ve egzersizi de kısıtlaması ile diyabet regülasyonunu bozduğu ve osteoporozu hızlandığı görüşündeyiz. DM osteoporoz için hazırlayıcı bir risk faktörüdür. Diyabetik hastaların takibinde nöropati ve osteoporozu önemli bir sağlık sorunu olarak görüp gerekli koruyucu önlemleri almak ve osteoporozun diyabetin bir komplikasyonu olduğunu göz ardı etmemek gerekir.

## 7. ÖZET

**GİRİŞ:** DM Sekonder osteoporoz nedenleri arasında olduğu bilinmektedir. Diyabetik polinöropati (DPN) diyabetin en sık rastlanan mikrovasküler önemli bir komplikasyonudur. Diabetes mellitusta kemik beslenmesinin bozulması ve nöropati sonucu duysal uyarıların azalmasının osteoporoz gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir

Bu çalışmada amacımız polikliniğimize başvuran diyabetik nöropatisi olan hastaların yaş, cinsiyet, glisemik kontrol oranlarını ve tedavi modalitelerini, KMY değerlerini belirlemek; bunların nöropati ile ilişkisini saptayabilmek, osteoporoz gelişiminde DM ve diyabetik polinöropatinin (DPN) rolünün araştırılması, diyabetik nöropatinin seyri sırasında osteoporoz varlığını araştırıp yöremize ait demografik bilgileri oluşturmak ve bu verileri kullanarak hastaların eğitim, takip ve tedavi önceliklerini belirlemek ve düzenlemektir.

**MATERYAL-METOD:** Çalışma tek merkezli kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. 1 Mart 2017 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran tip 2 diyabet tanısıyla takipli veya yeni tanı almış hastalarda DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) Nöropatik ağrı sorgulama kriterleri ile nöropati tanısı alan hastalardan osteoporoz durumunu saptamak amacıyla daha önce DEXA ölçümleri yapılmış 145 hasta çalışmaya dahil edildi. KMY nu etkileyebilecek ek hastalığı veya ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların sosyodemografik verileri kaydedildi. Alınan kan örneklerinden diyabet ile ilişkili laboratuvar verileri saptandı. Yapılmış DEXA ölçümlerinde KMY değerleri saptandı. Yapılan istatistik analiz ile diyabet, nöropati ve osteoporoz arasındaki ilişki irdelendi.

**BULGULAR:** Yapılan istatistik verilerine göre; nöropati tayini için kullanılan DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) anket yöntemine göre çalışmaya alınan hastaların ortama DN4 skoru 5,71 saptandı. Kadın hastalarda erkeklere göre nöropati DN4 skorunun daha yüksek olduğu görüldü (p:0,032). Nöropati şiddeti ile yaş, vücut kitle endeksi ve diyabet süresi arasında herhangi bir ilişki saptanamadı (sırayla p:0,77; 0,83; 0,18). Hastaların HbA1c düzeyleri ile DN4 skoru arasında pozitif korelasyon olduğu (p:0,034), güneş ışığı maruziyeti yetersiz bayanların DN4 skorunun daha yüksek olduğu (p <0,001). menapozda kalma süresi arttıkça DN4 skorunun arttığı (p:0,01), sigara içenlerde DN4 skorunun daha yüksek olduğu (p <0,001) görüldü. Serum D vitamini düzeyi azaldıkça diyabetik nöropatinin şiddetinin arttığı saptandı (p <0,001). Çalışmaya alınan KMY DEXA yöntemi ile tespit edilmiş olan diyabetik nöropatili hastaların ortalama lomber bölge T skoru -2,40 femur total T skoru -1,35

femur KMY 0,98 (gr/cm<sup>2</sup>) olarak saptandı. 72 hastada osteoporoz, 62 hastada osteopeni saptanırken 11 hastanın KMY u normal saptandı. Diyabetik nöropatinin şiddeti ile kemik mineral yoğunluğundaki kaybın derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Nöropatinin şiddeti arttıkça hem lomber bölge hem femur bölgesi için kemik mineral yoğunluğunun giderek azaldığı tespit edildi. Menapozda kalma süresi uzadıkça hem femur hem lomber bölgede kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu tespit edildi.

**SONUÇLAR:** Çalışmamızın sonucunda; diyabetik polinöropatinin lomber ve femur bölgesinde osteoporozu hızlandığı, güneş ışığı maruziyeti yetersiz bireylerde nöropati şiddetinin ve kemik mineral yoğunluğu kaybının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Nöropatinin kemik dolaşımını ve egzersizi de kısıtlaması ile diyabet regülasyonunu bozduğu ve osteoporozu hızlandığı görüşünderiz. Diyabetik hastaların takibinde nöropati ve osteoporozu önemli bir sağlık sorunu olarak görüp gerekli koruyucu önlemleri almak ve osteoporozun da diyabetin bir komplikasyonu olduğunu göz ardı etmemek gerekir.

## 8. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** DM is known to be among the causes of secondary osteoporosis. Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common significant microvascular complication of diabetes. In diabetes mellitus, deterioration of bone feeding and reduction of sensory stimuli which is a result of neuropathy are thought to prepare the ground for osteoporosis development.

In this study, our goal is to determine the rate of KMY, glycemic control ratio and treatment modality, age and gender of patients with diabetic neuropathy who applied to our polyclinic; to be able to detect their neuropathic relationship, the investigation of the role of DM and diabetic polyneuropathy in the development of osteoporosis, to investigate the presence of osteoporosis during the course of diabetic polyneuropathy to create local demographic data and to determine and collocate the training, follow-up and treatment priorities of patients using the data.

**MATERIAL- METHODOLOGY:** The study was designed as a single-centered cross-sectional study. 145 patients whose DEXA measurement already was fulfilled so as to determine the status of osteoporosis among the ones was diagnosed with type 2 diabetes or newly diagnosed with neuropathy with DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) neuropathy pain questioning criteria in patients who admitted to Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine between March 1,2017 and June 30,2017 were included in the study. Those with additional illness that may affect KMY or drug users were not included in the study. Sociodemographic data of patients were recorded. Diabetic-related data from blood samples taken were recorded. KMY values were determined in the measurements made for DEXA. The relationship between diabetes, neuropathy and osteoporosis was examined by statistical analysis.

**FINDINGS:** According to statistical data, the mean DN4 score of the patients who were studied according to the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire used for the neuropathy test was determined as 5,71. It was observed that feminine patients had higher neuropathy DN4 score than males (p:0,032). Neuropathy severity, age, body mass index and duration of diabetes were not correlated (respectively p:0,77; 0,83; 0,18). It was found that there was a positive correlation between HbA1c levels and DN4 score of the patients (p:0,034), DN4 score of women in hijab was higher(p <0,001), DN4 score increased as the duration of menopause increased (p:0,01) and the smoker had higher DN4 score (p

<0,001). It was determined that the serum vitamin D level decreased, the severity of diabetic neuropathy increased (p <0,001). The mean lumbar part T score of the diabetic neuropathic patients detected by KMY DEXA technique was stated as -2,40, femur total score was stated as -1,35 and femur KMY was stated as 0,98 ( gr/cm<sup>2</sup>). While osteoporosis in 72 patients and osteopenia in 62 patients were found, 11 patients had normal KMY. There was a significant relationship between the severity of diabetic neuropathy and the degree of loss of bone mineral density. It was determined that as the severity of neuropathy increased, the bone mineral density decreased for both the lumbar part and the femur part. It was found that as the duration of menopause was prolonged, there was a decrease in bone mineral density in both femur and lumbar part.

**RESULTS:** As a result of our study, it is found that diabetic polyneuropathy accelerates osteoporosis in the lumbar and femur part and the neuropathy severity and the loss of bone mineral density are higher in the individuals in hijab. We are in the opinion that neuropathy has also been shown to impair diabetes regulation and accelerate osteoporosis by restricting bone circulation and exercise. It is needed that neuropathy and osteoporosis are considered as significant health problems following-up diabetic patients and take necessary preventive measures and it should not be ignored that osteoporosis is also a complication of diabetes.

## 9. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus: Dose it Affect Bone Schwartz AV Calcif Tissue Int 2003; 73: 515-19
2. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017 © Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2017 sy 15
3. Raisz LG PK: Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. Clin Cornerstone 2000;2:1-10.
4. Diabetic peripheral neuropatic pain: clinical and quality of life issues. Argoff CE, Fishbain D, Irving GA, et al. Mayo Clin Proc 2006;81 (4, suppl): S2-S11.
5. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A: Osteoporozun Epidemiyolojisi In Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A, Eds. İstanbul, Aventis Pharma, 2002, s.14-24.
6. American Diabetes Association Diagnosis and Classification of diabetes mellitus Diabetes Care 2011.
7. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med 1998;15: 508–514.
8. Consensus Statement Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes 1988; 37:1000-1004.
9. Young MJ, Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993; 36:150-154.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837– 853.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561-568.

12. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24: 1109–1112.
13. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31:464- 469.
14. Consensus Panel: Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 1988; 37:1000.
15. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2000;17:259–268.
16. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-820.
17. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JS, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
18. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–350.
19. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl. 2): S255–S261.
20. Jensen T S, Backonja M, Hernández Jiménez S et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006;3:108-119.
21. B.J.Gates et al Review of Osteoporosis Pharmacotherapy for Geriatric Patients
22. Gökçe Kutsal Y: Osteoporozda Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometre. In *Osteoporoz* Gökçe Kutsal Y, Ed. İstanbul, 1998, s. 81-103
23. Meijer JW, Smit AJ, Sondersen EV et al. Symptom scoring systems to diagnose distal

- polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom Score. *Diabet Med* 2002;19:962–965.
24. Yucel A, Senocak M, Orhan EK et al. Results of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale in Turkey: A Validation Study. *J Pain* 2004; 5: 427-432
  25. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman JL, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991;41:799–807.
  26. Boulton AJM. Painful diabetic neuropathies. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Frvero, T.S. Jensen (Eds), Vol. 81 (3 series), Elsevier, 2006, 609-619.
  27. Shy ME, Frohman EM, So YT et al. Subcommittee of the American Academy of Neurology: quantitative sensory testing. *Neurology* 2003;602:898–906.
  28. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007; 56: 2148-2154.
  29. Thomas PK. Nerve biopsy. *Diabet Med* 1997;16:351–352.
  30. Sorensen L, Molyneux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:883-887.
  31. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA et al. Corneal confocal microscopy: a non- invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia* 2003;46: 683–688.
  32. Consensus Panel: Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 1988; 37:1000.
  33. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer M, et al. Diabetic autonomic neuropathy. In: Inzucchi SE, ed. *The Diabetes Mellitus Manual: A primary Care Companion to Ellenberg and Rifkin's* 6th ed. New York: McGraw Hill; 2004;351
  34. World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Geneva



35. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9: 1137–41
36. Diabetes Mellitus and osteoporosis robert sealand christie razavi robert A.Adler
37. Brian J. Gates, Travis E. Sonnett, Cristina A.K. Duvall, Erin K. Dobbins Review of Osteoporosis Pharmacotherapy for Geriatric Patients
38. Young MJ, Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:150-154.
39. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
40. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
41. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000
42. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2015>.
43. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary meeting report 2007, Geneva.
44. Özata M, Yöner A. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi. Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, 1.baskı, İstanbul medikal yayıncılık, 2006;307-321
45. Dilşen G: Osteoporotik Kırıkların Epidemiyolojisi ve Ülkemizin Avrupa Ülkeleriyle Karşılaştırılması. In *Osteoporozda Tanı ve Tedavi* Göksoy T, Ed. İstanbul, Bilmedya Grup Merajans Ltd. Şti., 2000, s. 107-136
46. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain* 2010;11 (11): 1129-35.) DN4 nöropatik ağrı anketinin sensitivitesi %83, spesifitesi %90 dır (bouhassira et.al *Pain* 2005

47. Cumhuri Ertekin. Diyabetik Nöropatiler, Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik, Türkiye 2006:211-228
48. Diyabetik Polinöropati için Risk Faktörleri: Yüksel Kaplan<sup>1</sup>, Semiha Kurt<sup>2</sup>, Hatice Karaer Ünal<sup>2</sup>, Ünal Erkorkmaz<sup>3</sup> Nöropsikiyatri Arflivi 2014; 51: 11-14 Archives of Neuropsychiatry 2014; 51: 11-14
49. Tamer A, Yıldız S, Yıldız N, Kanat M, Gunduz H, Tahtacı M, Celebi H. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. Med Princ Pract. 2006; 15:190-194.
50. Booya F, Bandarian, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. BMC Neurology 2005; 5:24:1-5.
51. Ivan t, Vera B. Glycemic control is related to the electrophysiolgy severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. Diabetes care 1998; 21: 1749-52.
52. Allen C, Duck SC, Sufit RL, Swick HM, D'Alessio DJ. Glycemic control and peripheral nerve conduction in children and young adults after 5-6 month of IDDM: Diabetes Care 1992; 15: 502-7.
53. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care 2006; 29: 340-
54. Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). J Diabetes Complications. 1999; 13: 307-13.
55. Zerrin Şahin Fatma Kumbasar Semra Yiğit Vildan Yaman Bülent Turhan İlkay Kartal Kış Mevsiminde D Vitamini Düzeyi Üzerine Giyim Tarzının Etkisi Türk Osteoporoz Dergisi 2011;17:6-9
56. Tuba Güler. Filiz Sivas.Bedriye Mermerci Başkan.Özcan Günesen. Ebru Alemdaroğlu. Kürşat Özoran. Rheumatology International June 2007, Volume 27, Issue 8, pp 723–727| Cite as.

57. Center JEJ: The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 11:23-62, 1997
58. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, Hata K, Fukumoto S, Matsumoto T: Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2915-2920, 1997
59. Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, Nakao K: Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int:online*, 2004
60. Kao CH, Tsou CT, Chen CC, Wang SJ: Bone mineral density in patients with noninsulindependent diabetes mellitus by dual photon absorptiometry. *Nucl Med Commun* 14:373-377, 1993
61. Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, Lee JW, Kim SP, Lee HY: Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 22:157-162, 1996
62. Nicodemus KK, Folsom AR: Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 24:1192-1197, 2001
63. Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, Filipponi P, Fumelli P: Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res Clin Pract* 23:43-54, 1994
64. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011 Jun 1;305 (21):2184-92. doi: 10.1001/jama.2011.715. Schwartz AV<sup>1</sup>, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group.
65. Metabolic Improvement of Poorly Controlled Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus Decreases Bone Turnover Ryo Okazaki Yasuo Totsuka Kumiko Hamano Miho Ajima Masakazu MiuraYoshiko Hirota Keishi Hata Seiji Fukumoto Toshio Matsumoto *The*

*Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 82, Issue 9, 1 September 1997, Pages 2915–2920, <https://doi.org/10.1210/jcem.82.9.4258> Published: 01 September 1997

66. Yüksel Kaplan Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü, TOKAT, Türk Nöroloji Dergisi 2006; Cilt:12 Sayı:6 Sayfa:425-438
67. Effects of Smoking on the Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness Nihan AKSU1, Burak TANYILDIZI, Erdiñ CEYLAN2, Muhammet Derda ÖZER1, Günay ULUDAĞ3, Metin EKİNCİ4
68. Arch Intern Med 2008;168 (7):771–2.
69. Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis in men with diabetes mellitus. J Osteoporos 2011;2011:651867.
70. 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.
71. Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, Lee JW, Kim SP, Lee HY: Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol Res 22:157-162, 1996
72. Nicodemus KK, Folsom AR: Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care 24:1192-1197, 2001
73. Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, Filipponi P, Fumelli P: Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? Diabetes Res Clin Pract 23:43-54, 1994
74. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. Arch Intern Med 2008;168:771-2.
75. Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. Pain 2009;141:10-3.
76. Badsha H, Daher M, Ooi K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-

Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol* 2009;28:971-3.

77. Sahin G, Bagis S, Cimen OB, Ozisik S, Guler H, Erdogan C: Lumbar and femoral bone mineral density in type 2 Turkish diabetic patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 44:141- 143, 2001
78. Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, Steenkiste AR, Dorman JS. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women *Diabetes Care*. 2006 Feb; 29 (2):306-11
79. Pastor MMC, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Pardo MDS, Cervigón AG (2000) Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 11:455–459
80. Forst T, Pfutzner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H, Andreas J, Bockisch A, Beyer J: Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 12:874– 879, 1995
81. Kayath MJ, Dib SA, Vieira JGH: Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 8:97– 104, 1994
82. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez, 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* 58:316 –319, 1996
83. Papakitsou EF, Margios AN, Dretakis KE, Trovas G, Zoras U, Lyritis G, Dretakis EK, Stergiopoulos K. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 47 (3): 185–93.