

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİABETES MELLİTUS'TA
OSTEOPOROZ RİSKİ VE NÖROPATİ İLE İLİŞKİSİ

DR. ZEHRA KARA
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ZEYNEP OŞAR SİVA

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yöneten, yol gösteren Sn. Prof. Dr. Zeynep OŞar Siva'ya

Çalışmam sürecinde bana verdiği destek ve tavsiyelerinden dolayı Uzm. Dr. Mutlu GüneŐ'e,

Bana destek olup, zamanlarını ayıran Uzm. Dr. Serap Yavuzer ve Uzm. Dr. HaĐan Yavuzer'e

Bana her zaman destek olan dostum Elif'e,

Tez verilerini elde etmemde gösterdikleri yardım için diyabet ve obezite polikliniği ve genel dahiliye servisinde çalışan hemŐire hanımlara ve çalışma arkadaŐlarım,

Ayrıca aileme bana verdikleri sonsuz destekten dolayı,

TeŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Kronik komplikasyonları	3
2.2. Diyabetik Nöropati.....	4
2.2.2. Patogenez.....	5
2.2.4. Tanısal testler.....	7
2.3. OSTEOPOROZ.....	9
2.3.1. Tanım.....	9
2.3.2. Tanı'da Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometrinin rolü	9
2.3.3. Sınıflama (Tablo 4) (5).....	10
2.3.4. Osteoporoz ve kemik yapım, yıkım belirteçleri	10
2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus'ta osteoporoz riski	11
2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta osteoporoz riski	11
2.4.3. Nöropati ile osteoporoz ilişkisi.....	12
3. HASTA SEÇİMİ ve YÖNTEM.....	13
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	13
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:.....	13
3.3. Çalışma İşleyişi:	13
3.3.1. Fizik muayene:	14
3.3.2. Vücut kitle indeksi hesaplanması:	14
3.3.3. Bel çevresi ölçümü:	14
3.3.4. Nöropati muayenesi:.....	14
3.4. Biyokimyasal Ölçümler ve Değerler:.....	15
3.5. Kemik Mineral Dansite Değerleri:.....	15
3.6. İstatistik	15
4. BULGULAR.....	16

5. TARTIŞMA.....	22
6. ÖZET	25
7. ABSTRACT.....	26
8. KAYNAKLAR	27

KISALTMALAR

AGE	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
Ca	Kalsiyum
Ctx	Çapraz Bağlı C-telopeptid
DEXA	Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DM	Diabetes Mellitus
DRP	Diyabetik Retinopati
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSP	Distal Simetrik Polinöropati
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromiyelografi
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA1c	Hemoglobin A1c
KBT	Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
KsALP	Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
NÖS	Nöropati Özürülük Skoru
ON	Otonom Nöropati
OP	Osteoporoz
P	Fosfor
PNP	Polinöropati
PTH	Parathormon
TKŞ	Tokluk Kan Şekeri
VAE	Vibrasyon Algılama Eşiği
VAS	Görsel Analog Skalası
Vit D ₃	Vitamin D ₃
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir (1). Diyabet kırık riskini arttıran bir hastalıktır (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 (1,2).

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 Hemoglobin 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 komplikasyonudur. 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 turnover 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).

Bu çalışmada Tip 2 DM tanısı ile izlenmekte olan ve osteoporoz tanısı konulan olgularda, osteoporoz etyopatogenezinde DM ve diyabetik polinöropatinin (PNP) ve bunun bir komponenti olarak otonom nöropatinin rolünün araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus multisistemik bir kronik metabolizma hastalığıdır. 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 hastaların %60-70'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir (6).

2.1.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

Tablo 1’de belirtildi.

Tablo 1. Diyabetin Mikrovasküler Komplikeasyonları

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

2.2. Diyabetik Nöropati

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). 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 Özürlülük 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 pekçok kanıt bulunmaktadır (10,11). Bozulmuş glukoz toleransı olgularından 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 (Tablo-2) (14)

Tablo 2. Diyabetik Nöropati Sınıflandırması

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

Hiperglisemi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki çok yönlüdür ve birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. Hiperglisemini tetiklediği patolojik reaksiyonlardan biri polyol yolağının aktivasyonudur. Glukoz düzeylerinin artışı, başta nöral doku olmak üzere pekçok 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) superoksid 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

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 ayrımında 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 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 güvenilir 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 monoflamanı ve Neuropen basınç duyusunu değerlendirmek amacıyla başparmağın distaline uygulanırlar (24).

2.2.4.3. Elektrofizyolojik inceleme

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

2.2.4.4. Sinir Biopsisi

Sural sinirden alınan biopsi materyalinde miyelinli lif yoğunluğunun, aksonal atrofinin 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. vuruları 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

2.3.1. Tanım

OP düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artışla karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır. 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

	t skoru
Normal	≥ -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 ilgili kırıkların 9 milyon olduğu değerlendirildi (37).

2.3.2. Tanı'da Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometrinin rolü

Osteoporoz'un tanısında ve kırık riskinin saptanmasında invaziv olmayan KMY ölçümleri en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir (37). KMY günümüzde bel omurga, kalça ve bazı durumlarda el bileği'nde olmak üzere DEXA ile değerlendirilir (34). 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 değerlendiremez

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

2.3.3. Sınıflama (Tablo 4) (5)

Tablo 4. Osteoporozun sınıflandırılması

Yaş a 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

2.3.4. Osteoporoz ve kemik yapım, yıkım belirteçleri

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

2.3.4.1. Kemik yapım parametreleri:

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

2.3.4.2. Kemik yıkım parametreleri:

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

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus'ta osteoporoz riski

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

2.4.2. 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, proprioepsiyon 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 olmakla beraber 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 porositenin 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).

2.4.3. Nöropati ile osteoporoz ilişkisi

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.

3. HASTA SEÇİMİ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Diyabet ve Metabolizma Polikliniğini'ne başvuran Tip 2 DM'lu 18-85 yaş gruplarındaki gönüllü hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

A. Kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar:

1. Hiper/hipotiroidi
2. Hiper/hipoparatiroidi
3. Cushing Sendromu
4. Hipogonadizm
5. Kronik Böbrek Yetersizliği
6. Kronik Karaciğer Hastalığı
7. Hematolojik Hastalıklar
8. Romatolojik Hastalıklar
9. İnflamatuvar Barsak Hastalığı
10. Malabsorbsiyon yapan hastalıklar
11. Paget Hastalığı
12. D Hipervitaminozu
13. 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.

3.3. Çalışma İşleyişi:

Hastaların ovulasyon süresi, DM hastalık süresi, DM hastalık komplikasyonları, insülin kullanım süresi, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı varlığına ait bilgiler hasta dosyalarından edinildi.

Boy, kilo ölçümleri, nabız dakika sayısı, arteryel kan basıncı ölçümleri ve nöropati muayeneleri yapıldı.

Bir gece öncesinde hipoglisemi atağı tarif etmeyen hastaların, en az 20 dakika dinlendikten sonra Elektrokardiyografi (EKG)'leri çekildi. EKG çekimleri normal supin pozisyonda 1 kere, derin inspiryumda 6 kere, derin ekspiryumda 6 kere, ıkınırken 1 kere ve ayakta 1 kere olmak üzere çekildi.

3.3.1. Fizik muayene:

Hastalar Diyabet ve Metabolizma Polikliniğine davet edildi. 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.

3.3.2. Vücut kitle indeksi hesaplanması:

Hastaların vücut ağırlıklarının, boylarının karesine (m^2) oranı olarak hesaplandı.

3.3.3. Bel çevresi ölçümü:

Arkus kostarum ve spina iliaka anterior superior'un ortasından olacak şekilde bel çevresi (m) ölçüldü.

3.3.4. Nöropati muayenesi:

Periferik nöropati için her iki ayaktan 128 Hz diyapozonla vibrasyon duyusuna; 10 gr basınç hissi ile monoflaman testine; bir bardağın içerisine konan sıcak ve soğuk su ile sıcak soğuk ayırımına; toplu iğne ile pin-prick testine; aşil refleksine bakıldı. Her bir patolojik durum 1 puanla değerlendirildi. Nöropati Özürlülük Skoru (NÖS) toplam 10 puan üzerinden hesaplandı.

Otonom nöropati için yatarken ve ayakta 2. dakikanın sonunda olmak üzere arteryel kan basınçları ölçüldü. Ayağa kaldırıldığında sistolik kan basıncında 30 mmHg'dan fazla düşüklük saptanması otonom nöropati bulgusu olarak kabul edildi.

3.4. Biyokimyasal Ölçümler ve Değerler:

Hastaların periferik venöz kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası alındı. Alınan örnekler 3600 rpm 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıştırılarak -70 C'de saklandı. Saklanan serum örneklerinden de Osteokalsin (Epitope Diagnostik Inc), KsALP (Eastbiopharm) ve Ctx (Eastbiopharm) değerlerine bakıldı.

Ayrıca hastaların dosyalarından geriye dönük olarak 15 gün içerisinde kanda bakılan açlık kan şekeri (AKŞ), 2. saatte bakılmış tokluk kan şekeri (TKŞ) ve HbA1c; 24 saatlik idrarlarında glomerüler filtrasyon hızı (GFH), proteinüri ve albüminüri değerleri tarandı. Mikroalbüminüri ve proteinüri varlığı nefropati olarak tanımlandı.

3.5. Kemik Mineral Dansite Değerleri:

KMY ölçümü DEXA ile yapılmış hastalardan, L₁₋₄ vertebra, femur boynu, trokanter, inter ve ward's üçgeni bölgeleri kemik mineral dansiteleri t skoru (gr/cm²) değerleri dosyalardan saptandı. DSÖ osteoporoz kriterlerine göre hastalar osteoporozu olan ve olmayan grup olarak ikiye ayrıldı.

3.6. İstatistik

Verilerin karşılaştırılmasında SPSS 17 programı kullanılmıştır. Normal dağılım belirlendikten sonra, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında independent samples t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon için ise Pearson testleri kullanıldı. Lineer regresyon ile bağımsız faktör olup olmadığı araştırıldı. Oranların karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Tip 2 DM'li ve OP olan 39 (Grup 1), Tip 2 DM'li ve OP olmayan 30 (Grup 2) olmak üzere toplamda 69 hasta alındı. Osteoporozu olanların 28'i kadın ve 11'i erkek; osteoporozu olmayanların ise 21'i kadın ve 9'u erkek idi. Her iki gruba ait demografik özellikler tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri

	GRUP 1 n=39	GRUP 2 n=30	P
Yaş (yıl)	61,0±8,6	58,1 ±7,7	0,1
Hipertansiyon süresi (yıl)	6,9 ÇAA (2-11,0)*	8,3 ÇAA (0-13,0)*	0,6
Diyabet süresi (yıl)	9,5±6,4	10,7±8,2	0,5
İnsülin kullanım süresi (yıl)	2,1 ÇAA (0-2,0)*	3,2 ÇAA (0-4,0)*	0,1
Nefropati (%)	50	21,4	0,02
Retinopati (%)	16,2	17,2	0,9
ON (%)	58,1	60,2	0,8
Sigara kullanma (%)	38,5	26,7	0,3
Alkol kullanma (%)	5,1	3,3	0,7
Ovulasyon süresi (yıl)	33,0±4,6	34,1±6,1	0,2

Otonom nöropati(ON),

**Normal dağılım göstermediğinden çeyrekler arası aralık (ÇAA) ve medyan kullanılmıştır.*

Her iki gruba ait nöropati skoru, arteriyel kan basıncı, VKİ, bel çevresi ölçümleri ve laboratuvar bulguları tablo 6 ve 7'de gösterildi.

Tablo 6. Grupların nöropati skoru, arteryel kan basıncı, VKİ ve bel çevresi ölçümleri

	GRUP 1 n=39	GRUP 2 n=30	p
Nöropati skoru	3,8 ÇAA(2,0-6,0)*	3,8 ÇAA(2,0-5,0)*	0,9
SKB (mmHg)	135,6±21,0	135,3±19,2	0,9
DKB (mmHg)	79,1 ÇAA(70-85)*	76,5 ÇAA(70-80)*	0,4
VKİ (kg/mm²)	31,2±6,7	31,3±7,2	0,9
Bel çevresi (cm)	107,2±14,5	107,3±13,0	0,9

Sistolik kan basıncı (SKB), Diastolik kan basıncı (DKB), Vücut kitle indexi (VKİ),

**Normal dağılım göstermediğinden çeyrekler arası aralık (ÇAA) ve medyan kullanılmıştır.*

Referans aralığı normalin üst sınırından 4 kat ve üzeri yüksek ctx, KsALP ve osteokalsin değerlerine sahip 12 hasta ve osteofitik değişiklikler nedeniyle DEXA ölçümlerinde t skoru net değerlendirilemeyen 4 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 7. Grupların laboratuvar bulguları

	GRUP 1 n=39	GRUP 2 n=30	p
AKŞ (mg/dl)	153,0±60,9	126,1±29,1	0,03
TKŞ (mg//dl)	204±77,5	164,9±62,1	0,05
HbA1c (%)	7,4±1,5	7,2±0,9	0,8
Osteokalsin (ng/ml)	13,5±5,1	13,3 ± 5,1	0,7
KsALP (iu/l)	47,3 ÇAA (37,7-54,0)*	48,5 ÇAA(37,8-56,5)*	0,9
Ctx (ng/ml)	0,18 ÇAA (0,14-0,23)*	0,2 ÇAA(0,15-0,23)*	0,1

Açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), çapraz bağlı C-telopeptid (Ctx), Hemogloblin A1c (HbA1c), kemik spesifik alkalen fosfataz (KsALP),

**Normal dağılım göstermediğinden çeyrekler arası aralık (ÇAA) ve medyan kullanılmıştır.*

Her iki gruba ve cinsiyete ait demografik ve laboratuvar özellikler tablo 8 ve 9 da gösterildi.

Tablo 8. Grupların cinsiyete göre demografik özellikler

	GRUP 1		p	GRUP 2		p	Erkek	Kadın
	KADIN n=30	ERKEK n=9		KADIN n=21	ERKEK n=9			
Yaş	61,4±8,6	59,7±9,2	0,8	57,4±8,5	59,7±5,4	0,6	0,7	0,4
HTS (yıl)	7,3 ÇAA(2 -12)	5,7 ÇAA(0,2-10)	0,4	8,7 ÇAA(0-13)	7,1 ÇAA(0,3-13)	0,9	0,9	0,8
DS (yıl)	8,9±5,6	11,2±8,8	0,5	9,2±8,2	14,2±7,3	0,09	0,5	0,9
İKS (yıl)	2 ÇAA(0-1,8)	2,7 ÇAA(0-3,5)	0,8	2,8 ÇAA(0-4)	4,5 ÇAA(0,6-9)	0,8	0,2	0,7
ON (%)	56,5	62,5	0,8	50	77,8	0,4	0,5	0,9
Retinopati (%)	14,3	22,2	0,9	9,5	37,5	0,3	0,5	0,5
Nefropati (%)	48,1	55,6	0,8	25,0	12,5	0,6	0,2	0,07
Sigara içme (%)	26,7	77,8	0,00 2	14,3	55,6	0,07	0,3	0,6
Alkol içme (%)	3,3	11,1	0,4	0	11,1	0,6	0,8	0,9
OS (yıl)	33,04±4,7	-	-	34,1±6,1	-	-	-	0,2
NS	3,6 ÇAA(2-4,7)	4,4 ÇAA(2,5-6)	0,2	3,9 ÇAA(2-6)	3,7 ÇAA(3-4)	0,6	0,3	0,5

Diyabet süresi (DS), Hipertansiyon süresi (HTS), İnsülin kullanım süresi (İKS), Otonom nöropati (ON), Nöropati skoru (NS), Ovulasyon süresi (OS)

Tablo 9. Grupların cinsiyete göre laboratuvar özellikleri

	GRUP 1		p	GRUP 2		p	Erkek	Kadın
	KADIN	ERKEK		KADIN	ERKEK		p	p
	n=30	n=9		n=21	n=9			
Osteokalsin (ng/ml)	13,5±5,5	11,4±3,4	0,9	13,8±5,1	12,2±5,2	0,4	0,7	0,6
Ctx (ng/ml)	0,2 ÇAA(0,1-0,2)	0,2 ÇAA(0,1-0,3)	0,9	0,2 ÇAA(0,2-0,23)	0,3 ÇAA(0,1-0,2)	0,9	0,8	0,2
AKŞ (mg/dl)	152,5±63,5	154,7±54,8	0,9	121,9±29,6	135,6±28,0	0,2	0,6	0,05
TKŞ (mg/dl)	202,4±80	193,1±73,4	0,4	152,6±47,8	192,6±83,4	0,3	0,9	0,04
HbA1c (%)	7,4±1,6	7,4±1,4	0,8	7,2±0,9	7,2±0,9	0,8	0,7	0,7
Ks ALP (iu/l)	46 ÇAA(37-49)*	52 ÇAA(36-67)*	0,6	47,4 ÇAA(37-54)*	51,4 ÇAA(36-57)*	0,9	0,8	0,8

Açlık kan şekeri (AKŞ), Çapraz bağlı c-telopeptid (Ctx), Hemogloblin A1c (HbA1c), Kemik spesifik alkalin fosfataz (KsALP), Tokluk kan şekeri (TKŞ),

**Normal dağılım göstermediğinden çeyrekler arası aralık (ÇAA) kullanılmıştır.*

Osteokalsin düzeyleri, hastalar diyabetik komplikasyonları (otonom nöropati, retinopati ve nefropati) olan ve olmayan şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldı. Osteokalsin düzeyleri otonom nöropatisi olanlarda (15±5,2 ng/ml), olmayanlara kıyasla (11,3±3,6 ng/ml) anlamlı yüksek saptandı (p=0,005). Yine DRP olanlarda da (16,1±4,9 ng/ml), olmayanlara göre (12,6±5,0 ng/ml) anlamlı yükseklik bulundu (p=0,04). Buna karşın nefropatili hastalarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

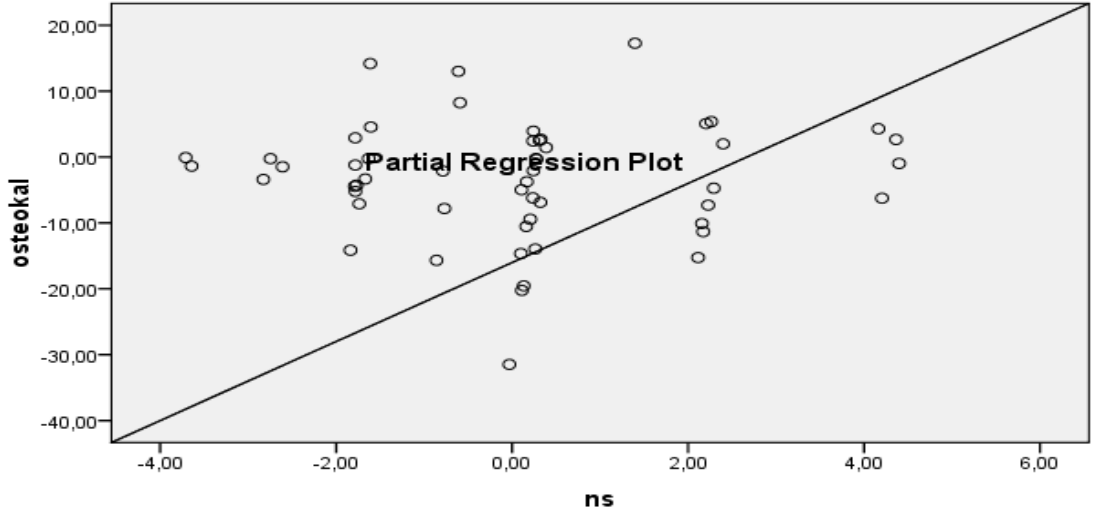
Osteokalsin düzeyi otonom nöropatisi ve nefropatisi olanlarla (14,7±5,2 ng/ml), olmayanlar arasında da (10,5±2,9 ng/ml) anlamlılık bulundu (p=0,02). Her üç komplikasyonu olan hastalarda ise (14,2±4,8 ng/ml), hiç bir komplikasyonu olmayanlara kıyasla osteokalsin düzeyleri (10,2±2,9 ng/ml) yine anlamlı olarak yüksekti (p=0,02).

Osteokalsin düzeyi; TKŞ ($r^2=0,84$, $p=0,001$), DRP ($r^2=0,26$, $p=0,04$), ON ($r^2=0,36$, $p=0,007$), ON ve DRP ($r^2=0,40$, $p=0,007$), ON, DRP ve nefropati ($r^2=0,32$, $p=0,04$) ile korele saptandı. Fakat tek başına nefropati komplikasyonu ile korelasyon bulunmadı.

Yukarda korelasyon gösteren faktörlerin osteokalsin üzerine etkili bağımsız faktör olup olmadığı regresyon analizi ile incelendiğinde bağımlı değişkenlerden (nöropati skoru, ON, DRP, yaş, nefropati, sigara, VKI, AKŞ, HbA1c, TKŞ, diyabet süresi, hipertansiyon süresi ve İKS) nöropati skoru ve nefropatinin osteokalsin üzerine etkili olduğu saptandı (sırasıyla için $\beta=0,34$, $p=0,046$; $\beta=-0,47$, $p=0,02$).

KsALP düzeyleri, hastalar diyabetik komplikasyonları (otonom nöropati, retinopati ve nefropati) olan ve olmayan şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldı. KsALP düzeyi nefropatisi olanlarda ortanca 46,2 ÇAA (39,7-60,5), olmayanlarda ortanca 39,9 ÇAA (36,5-54,1); otonom nöropatisi olanlarda ortanca 41,7 ÇAA (38,9-51,6), olmayanlarda ortanca 41,6 ÇAA (35,1-60,6); diyabetik retinopatisi olanlarda ortanca 38,2 ÇAA (37,2-46,4), olmayanlarda ortanca 43,2 ÇAA (38,8-53,7) olarak bulundu. Otonom nöropati, nefropati ve retinopatisi olanlarda ise ortanca 40,6 ÇAA (38,4-45,1), olmayanlarda ortanca 39,8 ÇAA (38,8-53,7) olarak saptandı; her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Gruplar regresyon ve korelasyon analizi ile incelendiğinde de anlamlılık yoktu.

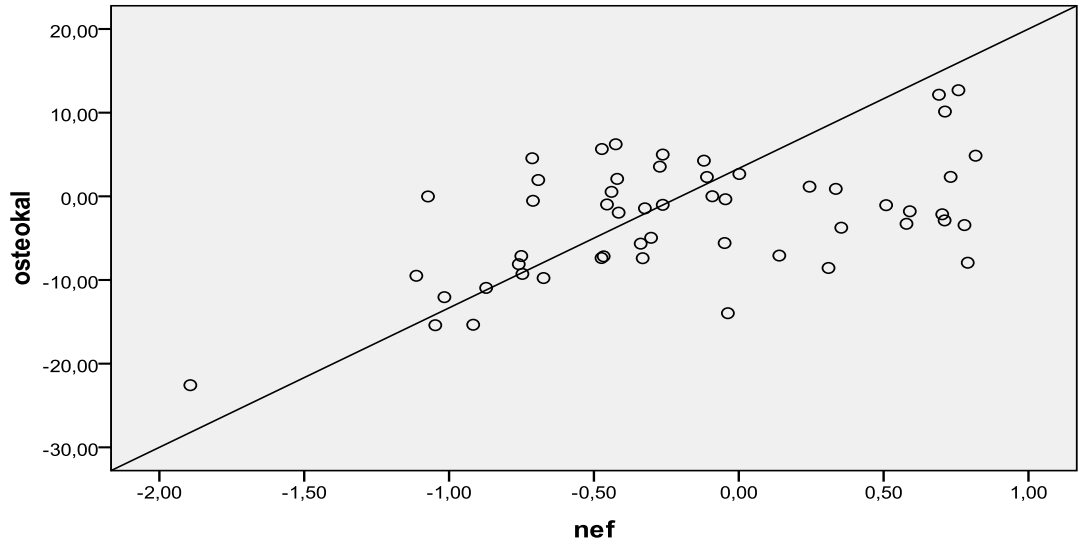
Ctx düzeyleri, hastalar diyabetik komplikasyonları (otonom nöropati, retinopati ve nefropati) olan ve olmayan şeklinde gruplandırılarak karşılaştırıldı. Ctx düzeyi otonom nöropatisi olanlarda ortanca 0,17 ÇAA (0,15-0,23), olmayanlarda ortanca 0,016 ÇAA (0,14-0,27); nefropatisi olanlarda ortanca 0,19 ÇAA (0,16-0,25), olmayanlarda ortanca 0,16 ÇAA (0,14-0,23) ve retinopatisi olanlarda ortanca 0,18 ÇAA (0,16-0,19), olmayanlarda ortanca 0,17 ÇAA (0,14-0,24) olarak saptandı. Otonom nöropati, retinopati ve nefropatisi olanlarda ctx düzeyi ortanca 0,17 ÇAA (0,15-0,21), olmayanlarda ortanca 0,14 ÇAA (0,14-0,23) bulundu; her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar regresyon ve korelasyon analizi ile incelendiğinde de anlamlılık yoktu.



Şekil 1. Periferik nöropati ile osteokalsin regresyon grafiği

Partial Regression Plot

Dependent Variable: osteokal



Şekil 2. Nefropati ile osteokalsin regresyon grafiği

5. TARTIŞMA

Distal simetrik polinöropati ve otonom nöropatinin, nöroosteartropatiyi tetiklediği, kemik yıkım ve yapımını etkileyerek Charcot ayağına kadar gidebildiği bilinmektedir (39). Distal simetrik polinöropatinin iskelet sistemi üzerindeki etkisi sadece alt ekstremiteler ile sınırlı değildir. Ancak bu komplikasyonun KMY kaybı, OP ve kırık riski ile ilişkisine dair veriler yetersiz ve tartışmalıdır. Otonom nöropati ile kemik turnover arasında literatürde bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

PNP'nin tip 2 DM'li hastaların iskelet değişiklikleri patofizyolojisinde rol oynadığına dikkat çeken Jeffcoate ve ark.'nın 2004 yılı yayınlarında, diyabetik hastalarda PNP'nin kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) kaybına yol açmasıyla reseptör aktivatör nükleer faktör k β ligand (RANK-L)'in düzensiz aktive olmasına sebep olduğu ve böylece kemik metabolizmasının negatif yönde etkilendiği vurgulanmıştır (17). Fakat ON ile kemik yapım-yıkımı arasındaki ilişkiden bahsedilmemiştir.

Çalışmamızda ise ON'nin kemik yapım-yıkımını arttırdığını saptadık. ON ile kemik yıkım parametreleri arasında herhangi bir ilişkili saptayamamış iken yapım parametresi olan osteokalsin düzeyinin, ON'li hastalarda daha yüksek olduğunu gördük. Bu durumu hastaların daha uzun süreli ON'ye sahip olmasıyla ilişkilendirdik.

Yakın zamanda yapılmış Rasul ve ark.'nın çalışmasında, Tip 2 DM olan 52 PNP'li ve 68 PNP'si olmayan 120 kişilik hastada kemik yapım-yıkım belirteçleri olan Ctx ve prokollajen tip 1 amino-terminal propeptidi (P1NP) düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, bu belirteçlerin düzeyleri PNP'si olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat çalışmamızdan farklı olarak her iki grup arasında osteokalsin düzeyleri arasında anlamlılık bulamamışlardır. Bu nedenle grupları cinsiyet dağılımına göre tekrar değerlendirmişlerdir. Cinsiyet dağılımına göre yapılan analizlerinde ise erkeklerde 53 PNP'si olmayan ve 28 PNP'li hasta arasında C-telopeptid, P1NP ve osteokalsin düzeyleri PNP'li hastalarda anlamlı yüksek; fakat 24 PNP'li kadın ile 25 PNP'si olmayan arasında P1NP, osteokalsin ve KsALP düzeyleri açısından farklılık saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da cinsiyete göre osteokalsin, KsALP ve ctx düzeyleri bakımından farklılık saptanmadı. Fakat çalışmamızda osteokalsin düzeyleri üzerine nöropati skorunun etkili önemli bir risk faktörü olduğunu saptadık. Dikkat

edildiğinde diğerk çalışmada hastalar PNP'si olan ve olmayan gruplar şeklinde karşılaştırılırken bizim çalışmamızda tüm hastaların PNP'si mevcuttu. Ayrıca erkek hasta sayıları kadınlara oranla iki kat fazla olup bizim çalışmamızda ise bu oran kadınların lehine iki kat fazladır. Bu nedenle daha fazla hasta sayısı ve benzer sayıda cinsiyet dağılımı olan geniş ölçekli çalışmalar ile cinsiyetler arası karşılaştırmanın daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Diyabetin osteoporoz patogenezi üzerine etkisi olan faktörlerin; 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 olduğu bilinmektedir (1,2). Çalışmamızda OP'u olan hastaların AKŞ ve TKŞ'ini yüksek saptarken HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Dolayısıyla glisemik kontrolün kemik yapım-yıkımı üzerine etkisinin olmadığını saptadık.

Tip 2 DM'li hastalarda kemik metabolizmasındaki değişiklikler, hastalık progresyonunun eşlik ettiği metabolik durumun bozulmasından kaynaklanmaktadır (9). Etkin faktörlerden biri glukozüri ile ilişkili olan hiperkalsiüridir. Oksidatif stresteki artış osteoblastik aktivitede azalma, osteoklastik aktivitede ise artmayla ilişkilendirilmektedir (17). İleri glikozilasyon ürünlerindeki artma osteoklastları aktive eder. Çalışmamızda osteoporozu olan hastalarda nefropati komplikasyonu daha yüksek saptandı ve aynı zamanda nefropati kemik yapım-yıkım belirteci olan osteokalsin üzerinde önemli bir bağımsız risk faktörü olarak gösterildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Anafaroğlu ve ark.'nın yaptığı postmenapozal 206 Tip 2 DM'li ve 61 diyabeti olmayan hasta gruplarında mikroalbuminüri ile femur boynu KMY arasında negatif korelasyon saptanmıştır (40).

Kronik hiperglisemi böbrek, göz, sinir sistemi, kan damarları ve kalp gibi birçok organda fonksiyon kaybına neden olmaktadır (6). Hiperglisemini tetiklediği patolojik reaksiyonlardan biri polyol yolağının aktivasyonudur ki bu durum sinir iletiminin yavaşlaması ile sonuçlanmaktadır (15). Glukoz aynı zamanda hemen hemen tüm proteinlerin amino grupları ile geri dönüşümsüz olarak bağlanma özelliği göstermektedir (15). Glikozilasyon son ürünleri olarak adlandırılan bu bağlanma ürünleri, proteinlerin yapı ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır (15). Çalışmamıza bu yönüyle bakıldığında, diyabetin tek tek veya birlikte mikrovasküler komplikasyonları ile osteokalsin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu

gösterilmiştir. Bu sonuç bize komplikasyonlar varlığında osteoblast ve osteoklastların etkilenmesi ile kemik yapım ve yıkımının arttığını göstermektedir. Çalışmamız bu yönü ile daha önce bu konuda yapılmış yeterli çalışma olmadığından oldukça önemlidir.

6. ÖZET

Amaç : Tip 2 DM'lu hastalarda OP riski ve nöropati ile ilişkisi

Materyal ve Metod: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Diyabet ve Metabolizma Polikliniğini'ne başvuran Tip 2 DM'lu 18-85 yaş grubunda olan hastalar alındı. Hastaların dosyalarından demografik özellikleri, mikrovasküler komplikasyon varlığı ve biyokimyasal verileri; serumda çapraz bağlı c-telopeptid (ctx), osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz (KsALP) düzeylerine bakıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya 39 tip 2 DM'li OP olan (9,5±6,4 yıl, kadın/erkek 28/11), 30 tip 2 DM'li OP olmayan (10,7±7,2 yıl, kadın/erkek 21/9) toplam 69 hasta alındı. Çalışmaya aldığımız 2 grup arasında yaş, diyabet süresi (DS), hipertansiyon süresi (HS), insülin kullanım süresi (İKS), ovulasyon süresi, retinopati, otonom nöropati (ON), nöropati skoru (NS), sigara, alkol, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi, Hemoglobin A1c, osteokalsin, çapraz bağlı C-telopeptid (ctx), kemik spesifik alkalen fosfataz (KsALP) değerleri açısından farklılık saptanmazken, açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ) ve nefropati OP'u olan hastalarda daha yüksek bulundu. Otonom nöropati, retinopati, heriki komplikasyonu olan ve nefropati dahil olmak üzere 3 komplikasyona sahip hastaların osteokalsin düzeyleri yüksek olmakla beraber ON ($r^2=0,36$, $p=0,007$), diyabetik retinopati (DRP) ($r^2=0,26$, $p=0,04$) ve nefropati, DRP ve ON ($r^2=0,32$, $p=0,004$) olmak üzere her üç komplikasyonun bir arada olduğu durum osteokalsin düzeyi ile pozitif ilişki bulundu. Nefropati ($\beta=-0,47$, $p=0,02$) ve nöropati skorunun ($\beta=0,34$, $p=0,046$) diğer risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında osteokalsin üzerinde en önemli risk faktörleri olduğu gösterildi.

Sonuç: Osteokalsin düzeyleri ON gelişmiş Tip 2 DM'li hastalarda yüksek bulundu. Periferik nöropati skorunun osteokalsin üzerine etkili önemli risk faktörü olduğu saptandı.

7. ABSTRACT

Aim of study: The association between the risk for osteoporosis (OP) and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods: The patients who visited the outpatient clinic of Cerrahpaşa medical faculty for diabetes and metabolic diseases and who were between 18 and 85 years of ages were included in the study. Demographic features, biochemical findings, microvascular complications were evaluated on the patient charts and serum levels of cross linked c-telopeptide, osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase were assessed.

Results: The study included a total of 69 patients, 39 of whom were diagnosed with type 2 DM and OP (9.5 ± 6.4 years, male / female 28/11), 30 of whom were only diagnosed with type 2 DM (10.7 ± 8.2 years, female / male 21/9). There was no difference between the groups in terms of age, duration of diabetes, of hypertension, of insulin use, and of ovulation, the score of neuropathy investigated for periferal neuropathy, autonomic neuropathy, retinopathy, smoking, alcohol, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index, waist circumference, hemoglobin A1c, osteocalcin and cross-linked C-telopeptide, bone-specific alkaline phosphatase; however, the patients with osteoporosis had significantly higher fasting blood glucose, postprandial blood glucose, nephropathy.

Although patients with neuropathy, those with retinopathy, those with autonomic neuropathy together with retinopathy and those with neuropathy, retinopathy, autonomic neuropathy had high levels of osteocalcin, the level of osteocalcin were positively correlated with autonomic neuropathy ($r^2 = 0.36$, $p = 0.007$), diabetic retinopathy and nephropathy ($r^2 = 0.26$, $p = 0.04$) as well as nephropathy, diabetic retinopathy, autonomic neuropathy ($r^2 = 0.32$, $p = 0.004$). It was shown that nephropathy ($\beta = -0.47$, $p = 0.02$), and neuropathy score ($\beta = 0.34$, $p = 0.046$) when adjusted for other risk factors, to be independent risk factors for osteocalcin.

Conclusion: The patients with type 2 DM and autonomic neuropathy had higher levels of osteocalcin. The score of peripheral neuropathy was found to be an independent risk factor for osteocalcin.

8. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus: Dose it Affect Bone Schwartz AV Calcif Tissue Int 2003; 73: 515-19
2. Bone metabolic markers and osteoporosis associated with diabetes mellitus. Yasuda S, Wada S. Clin Calcium 2001;11:879-83
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*. F. Cervero, T.S. Jensen (Eds), Vol. 81 (3rd 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. Dhruv K et al. The foot in type 2 diabetes : Is there a link between vascular calcification and bone mineral density
40. Inan Anaforoglu, Asli Nar-Demirer⁴, Neslihan Bascil-Tutuncu, Melek Eda Ertorer Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes