

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

**POSTMENAPOZAL TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
ROZİGLİTAZONE VE METFORMİN KULLANIMININ
KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ahmet Özgür Köylü
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tefik Sabuncu

ŞANLIURFA
2008

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

**POSTMENAPOZAL TIP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
ROZİGLİTAZONE VE METFORMİN KULLANIMININ
KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ahmet Özgür Köylü

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tefvik Sabuncu

ŞANLIURFA
2008

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

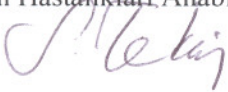
Dr.Ahmet Özgür KÖYLÜ'nün hazırladığı "Postmenapozal Tip 2 Diyabetli Hastalarda Rozigitazone ve Metformin Kullanımının Kemik Metabolizması üzerine Etkisi" başlıklı tezi 16.01.2008 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı
Prof.Dr.Tevfik SABUNCU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Süda TEKİNKORUK
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Elmas UZER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı



ÜYE


Doç.Dr.Mehmet GENCER
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı



ÜYE

Doç.Dr.Mustafa GÜR
Kardiyoloji Anabilim Dalı




ONAY
Prof. Dr. Ahmet KOÇ
18 Ocak 2008

DEKAN

TEŐEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren Sayın Hocam Prof. Dr. Tefvik SABUNCU'ya, eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarım da her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr Cengiz BÖLÜKBAŐ'a , Doç. Dr. F. Füsün BÖLÜKBAŐ'a, Doç. Dr. Nevin YILMAZ'a, Doç. Dr. YaŐar NAZLIGÜL'e, Doç. Dr. Mehmet HOROZ'a Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a ve Yrd. Doç. Dr Elmas UZER'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Son olarak bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen eşime, kızım Ece'ye ve Őu ana kadar bana güç veren, hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3-34
2.1. OSTEOPOROZ.....	3-11
2.2. FOSFOR FİZYOLOJİSİ.....	11-12
2.3. KALSİYUM FİZYOLOJİSİ.....	12-13
2.4. KALSİYUMUN HORMONAL REGÜLASYONU.....	13-16
2.5. KEMİK YAPI.....	16-19
2.6. KEMİK YAPIMININ BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ.....	19-20
2.7. KEMİK REZORBSİYONUNUN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ	19-23
2.8. DİABETES MELLİTUS VE OSTEOPOROZ.....	23-27
2.9. TIAZOLİDİNE DİYONLAR.....	27-31
2.10. BİGUANİDLER.....	31-34
3. MATERYAL VE METOD.....	35-37
3.1. HASTA GRUBU	35
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	35
3.3. YÖNTEM.....	36
3.4. İSTATİSTİK.....	36-37
4. BULGULAR.....	38-47
5. TARTIŞMA.....	48-52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR.....	54-65

KISALTMALAR

DM	:Diabetes Mellitus
PTH	:Parathormon
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre
BMD	:Bone mineral density
BMC	: Bone mineral content
DKK	:Doruk kemik kitlesi
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu
SFA	: Single foton absorpsiyometri
DFA	: Dual foton absorpsiyometri
KBT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
USG	: Ultrasonografi
DBP	:Vitamin D bağlayıcı protein
Vit D3	:Kolekalsiferol
1,25-(OH)2D	: 1,25-dihidrokokaleksiferol
Vit D2	:Ergokalsiferol
BMU	: Basic multicellular unit
M-CSF	:Monosit coloni uyarıcı faktör
GM-CSF	:Granulosit makrofaj coloni uyarıcı faktör
IL-6	:İnterlökin 6
IL-11	:İnterelökin 11
PGE2	:Prostoglandin E2

TRAP	: Tartarata dirençli asit fosfataz
BAP	: Bone alkalen fosfataz
PICP	: Tip 1 C terminal peptidleri
PINP	: Tip 1 N terminal peptidlerine
GHYL	: Galaktozilhidroksilizin
GGHYL	: Glukozil-galaktozil-hidroksilizin
PYD	: Piridinolin
DPD	: Deoksi piridinolin
NTX	: Tip I Kollajen N Telopeptid Yıkım Ürünleri
CTX	: Tip I Kollajen C-Telopeptid Yıkım Ürünleri
OP	: Osteoporoz
PPAR-gama	: Peroxisome Profileratör Activated Receptör Gamma
GLUT	: Glukoz taşıyıcı protein
FFA	: Serbest Yağ asidi
HbA1C	: Glikolize hemoglobin
HDL-K	: High density lipoprotein kolesterol
LDL-K	: Low density lipoprotein kolesterol
TZD	: Tiazolidinedionlar
NO	: Nitrik Oksit
CRP	: C-reaktif protein
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
ICAM	: Inter Celluler Adhesion Molecul
VCAM	: Vasculer Cell Adhesion Molecul
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

AGE : Advanced Glicosylated End products
ALP :Alkalen fosfataz
GGT :Gamaglutamil transferaz
Ca :Kalsiyum

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
I Osteoporoza bağlı kırıklarda risk faktörleri.....	5
II Değişik açılardan osteoporoz sınıflandırmaları.....	7
III Osteoporozda etyolojiye göre sınıflandırma.....	8
IV Çalışma gruplarının tedavi öncesi demografik ve metabolik verileri.....	41
V Rozigitazon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası demografik ve metabolik verilerdeki değişiklikler.....	42
VI Metformin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası demografik ve metabolik verilerdeki değişiklikler.....	43
VII Her iki grupta tedavi ile yüzde değişiklikleri.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
1 Tedavi öncesi ve sonrası kilo değişimi	45
2 Tedavi öncesi ve sonrası femur total BMD değişimi	46
3 Tedavi öncesi ve sonrası lomber total BMD değişimi.....	47

ÖZET

Bu çalışma Diyabet tedavisinde kullanılan metformin ve roziglitazon'un vücut ağırlığı üzerine olan etkisinden dolayı kemik metabolizması üzerine etkilerini saptamak için planlandı. Çalışmaya en az 1 yıl önce Diyabet tanısı konan, oral antidiyabetik kullanan ve en az 1 yıldır menapozda olan 49 hasta alınmıştır. Çalışma başlangıcından itibaren hastalar özel bir diyet programı verilmeden 1 yıl süre ile metformin 1700mg/gün(n=24) ve roziglitazone 8mg/gün (n=25) tedavileri almak üzere randomize edildiler. Çalışmada kemik formasyonu serum Alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve kemik mineral dansitesi, kemik rezorpsiyonu ise idrar deoksipiridinolin (DPX), idrar kalsiyum/kreatinin oranı ve serum C-Telopeptid düzeyleri ile değerlendirildi. Kemik metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmek için serum parathormon (PTH) ve kalsiyum düzeyleri ölçüldü. 1 yıllık roziglitazone tedavisiyle vücut ağırlığında anlamlı artma olurken metformin tedavisiyle anlamlı bir değişiklik olmadı. Metformin kullanan grupta lomber vertebrada anlamlı BMD artış saptanırken roziglitazon kullanan grupta femur Total'de anlamlı BMD artış saptandı. Diğer bölgelerdeki ölçümlerde anlamlı değişiklik saptanmadı. Kemik formasyon markırlarından serum ALP değeri roziglitazon kullanımıyla anlamlı olarak azalırken, metformin kullanımıyla serum ALP değeri anlamlı değişiklik göstermedi. Diğer bir kemik formasyon markırı olan serum osteokalsin düzeyi ise roziglitazon ve metformin kullanımıyla anlamlı değişiklik göstermedi. Kemik rezorpsiyon markırlarından serum C-Telopeptit ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı düzeyleri hem roziglitazone hem de metformin kullanımıyla anlamlı değişiklik göstermedi. İdrar DPX düzeyleri ise hem roziglitazon kullanımı, hem de metformin kullanımı ile anlamlı olarak arttı. Serum kalsiyum düzeylerinde hem roziglitazon hem de metformin kullanımıyla anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Roziglitazone kullanımı ile serum parathormon düzeyinde anlamlı değişiklik görülmezken, metformin kullanımıyla ise parathormon düzeyi anlamlı olarak azaldı. Sonuç olarak her iki ajanın Postmenapozal Diyabetli hastaların kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisi bulunmadı, bu açıdan güvenli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Metformin, Roziglitazone, Kemik metabolizması, Vücut ağırlığı

SUMMARY

EFFECT of ROZIGLITAZONE and METFORMIN on BONE METABOLISM of POSTMENAPOZAL TYPE 2 DIABETES PATIENTS

The present study was planned to evaluate the effect of metformin and rosiglitazone which used in Diabetes treatment and also effect body weight on bone metabolism. 49 postmenapozal patients in which Diabetes Mellitus diagnosed at least 1 year ago and taking oral antidiabetic were recruited into the study. At the time of study the patients without receiving a special diet program were randomized in order to take metformin 1700 mg/day (n=24) and rosiglitazone 8 mg/day (n=25) for one year. The bone formation was assessed by serum ALP, bone mineral density and osteocalcine levels and the bone resorbtion by urine DPX, urinary calcium/creatinin ratio and, serum c-telopeptid levels. Serum PTH and calcium levels were also measured to assess the bone metabolism. The use of 1 year rosiglitazone significantly increased body weight but by one year metformin treatment no change was observed in body weight. In the merformin group increased BMD values of lumbal vertebrae were observed but in the rosiglitazone group increased BMD values of total femur were observed. Measurement of other regions did not show significant changes. From the bone formation markers, serum ALP level significantly decreased by rosiglitazone treatment but metformin treatment did not effect serum ALP level. An other bone formation marker serum osteocalcine level was not affected by rosiglitazone and metformin treatments. The bone resorbtion markers, serum c-telopeptid and urinary calcium/creatinin ratio also did not show significant change by rosiglitazone and metformin treatments. Urinary DPX level increased by rosiglitazone and metformin treatments. By rosiglitazone treatment serum PTH level was not effected but by metformin treatment PTH level significantly reduced. As a result, both of these agents had no negative effect on bone metabolism in postmenapousal diabetic women and it is concluded that using these agents seem safe on bone metabolism.

Key Words: Diabetes Mellitus, Metformin, Rosiglitazone, Bone Metabolism, Body Weight

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır. Ölüm yaşının yükselmesi nedeni ile önemli halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Preklinik dönemde hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kitlesi ile karakterizedir. Bu asemptomatik dönem osteopeni olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalar azalmış kemik kitlesinin çeşitli anomalilerden kaynaklandığını göstermektedir. Bunlar; bir remodeling (yeniden yapılanma) birimindeki kemik rezorpsiyonu (yıkımı) ve formasyonu (yapımı) arasındaki dengesizlik ve remodeling birimindeki aktivasyon frekansının artması şeklindedir. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunun düzeyi ya osteoblastik ve osteoklastik hücrelerin bir enzimatik aktivitesini (alkali ve asit fosfataz aktivitesi gibi) ölçerek, ya da formasyon veya rezorpsiyon sırasında dolaşıma verilen kemik matriksin çeşitli komponentlerini (osteokalsin ve piridoline çapraz bağları gibi) ölçerek değerlendirilebilir(1,2,3).

Diabetes mellitus (DM) insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır (4,5). Diyabet sekonder hiperparatiroidizm ve kemik kaybı ile sonuçlanan, bozulmuş kalsiyum absorpsiyonu ve artmış idrar kalsiyumu gibi kalsiyum metabolizma bozukluğu ile karakterizedir (6,7). Osteoporozun sekonder nedenleri arasında yer alır (8). Tip 2 diyabette uygulanan metformin tedavisiyle yapılan klinik çalışmalarda, vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Buna karşın insülin direncine yönelik kullanılan diğer bir ilaç olan rosiglitazon doza bağımlı kilo artışına yol açar (9,10).

Vücut ağırlığı kemik kitlesi için önemli belirleyicilerdendir. Obezlerde ağırlık iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Kemik

yeniden yapılanması (remodeling) ve mekanik yüklenme arasındaki ilişki uzun yıllar incelenmiştir. Genel olarak kabul edilen görüş kemiğin mekanik yüklenmesinin kemik yapımını arttırdığıdır. Ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır. Aşırı kilolu ve obezlerde kalsiyum absorpsiyonu daha fazladır ve kemik döngüsünü etkiler. Obezlerde kemik dokusu PTH için daha az duyarlıdır ve böylece kemik kitlesi korunur. Çevresel kalsiyum daha iyi kullanılabilir (11-17). Leptin obezlerde yüksektir ve kemik kitlesini artırıcı etki gösterir (18,19). Zayıf kadınlarda gerek daha düşük kemik kütleleri olduğu için gerekse düşmelerden koruyucu yağ kitlesinin daha az olmasından dolayı osteoporotik kırığa yatkınlık daha fazladır (20,21).

Çalışmamızın amacı Tip 2 Diyabetli hastalarda insülin direncine yönelik kullanılan roziglitazone ve metformin'in postmenapozal kadınlardaki kullanımında vücut ağırlığı üzerine, dolayısıyla kemik kitlesi üzerine olan etkisini araştırıp bu konuda bir avantaj oluşturup oluşturmadıklarını saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus (DM) insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır (4,5). Diyabet sekonder hiperparatiroidizm ve kemik kaybı ile sonuçlanan, bozulmuş kalsiyum absorpsiyonu ve artmış idrar kalsiyumu gibi kalsiyum metabolizma bozukluğu ile karakterizedir (6,7). Osteoporozun sekonder nedenleri arasında yer alır (8). Tip 2 diyabette uygulanan metformin tedavisiyle yapılan klinik çalışmalarda,vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Buna karşın insülin direncine yönelik kullanılan diğer bir ilaç olan roziglitazon doza bağımlı kilo artışına yol açar (9,10).

Vücut ağırlığı kemik kitlesi için önemli belirleyicilerdendir. Obezlerde ağırlık iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) ve mekanik yüklenme arasındaki ilişki uzun yıllar incelenmiştir. Genel olarak kabul edilen görüş kemiğin mekanik yüklenmesinin kemik yapımını arttırdığıdır. Ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır. Aşırı kilolu ve obezlerde kalsiyum absorpsiyonu daha fazladır ve kemik döngüsünü etkiler. Kemik dokusu PTH için daha az duyarlıdır ve böylece kemik kitlesi korunur.Çevresel kalsiyum daha iyi kullanılabilir (11-17). Zayıf kadınlarda gerek daha düşük kemik kütleleri olduğu için gerekse düşmelerden koruyucu yağ kitlesinin daha az olmasından dolayı osteoporotik kırığa yatkınlık daha fazladır (20,21)

2.1 Osteoporoz

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ve kırıklara yatkınlık ile karakterize, sık rastlanan bir iskelet sistemi hastalığıdır (22).

1996 yılında Amsterdam'daki Dünya Osteoporoz Kongresi sonunda yapılan konsensusa göre osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır. Buna göre aşağıdaki değerlendirme yapılmıştır (23,24).

Normal: Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (BMD-bone mineral density) veya kemik mineral içeriğinin (BMC-bone mineral content) 1 standart sapmanın (SD) (standart deviasyon) altında olması.

Osteopeni (Düşük kemik kitlesi) : BMD'nin genç erişkine göre -1 SD ile -2.5 SD arasında olması.

Osteoporoz : BMD'nin genç erişkine göre -2.5 SD'den fazla olması.

Yerleşmiş Osteoporoz : BMD'nin genç erişkine göre -2.5 SD'nin üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması.

Osteoporoz yaşlı populasyonun en yaygın hastalığı olarak bildirilmektedir. Kırıkla olan bağlantısı da önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmasına neden olur (25,26). Osteoporoz kemiğin dayanıklılığını azaltıp fragilitesini artırarak günlük aktiviteler sırasında minimal travmalarla kırık oluşmasına sebep olmakta ve oluşan kırıklar önemli maddi, sosyal ve psikolojik kayıplara yol açmaktadır (20,27). Omurga kırıkları en sık olanıdır. Kadınların %20-40'ının, hayatı boyunca bir veya birden fazla omurgasında kırık meydana gelecektir. Hayat boyunca beklenen kalça kırığı riski ise %15'tir (28).

2.1.1 Fizyoloji

Herhangi bir kemiğin kırılma olasılığı kemiğin maruz kaldığı mekanik stres ile kemiğin kuvvetine bağlıdır. Kemik dayanma kuvvetinin %75-90'ından kemik mineral yoğunluğu (BMD), kalan %10-25'inden ise kemik kalitesi sorumludur. Bugün için kullanılan yöntemlerle kemik kalitesi ölçülememektedir (29).

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör dikkate alınmalıdır (27). Bu faktörler doruk kemik kütlesi(DKK), kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı, kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişikliklerdir. DKK erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. Genellikle kemik kütlesi 20 yaş civarına kadar artmakta, maksimum kemik kütlesine

ulaşmaktadır. Bu maksimal kemik kütlesi 40 yaş civarına kadar korunur. 40 yaştan sonra fizyolojik olarak kemik kitlesinde kayıp başlar. Daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmede doruk kemik kütlesi önemlidir. Esas genetik olarak belirlenmiştir ancak uygun kalsiyum alımı ile birlikte dengeli beslenme, egzersiz, normal pubertal gelişim, genel iyi bir sağlık durumu da DKK belirleyicilerindedir. (30-32)

2.1.2 Fیزیopatoloji

Osteoporoz, yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorbsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar (27). Yaş, cinsiyet ve ırk, kemik kütlesi ve kırık riski için en güçlü belirleyicilerdir. İkincil nedenler olmaksızın menapozdan önce kadınlarda yaklaşık olarak yılda %0.25-1 kemik kaybı olmaktadır. Perimenapozal ve postmenapozal dönemde, kadınlarda bu kayıp %2-5'e kadar çıkabilmektedir. Menapoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Kemik döngüsü sistemik hormonlarla, osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarını etkileyen lokal faktörler tarafından kontrol edilmektedir (33). Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile yüksek risk altındaki bireyler ortaya çıkarılabilir ve değiştirilebilen risk faktörleri modifiye edilerek kırıklar önenebilir (34). (Tablo 1)

Tablo I. Osteoporozla ilgili kırıklarda risk faktörleri

A) Değiştirilemeyenler
Yaş
Erişkin dönemde kırık hikayesi
Birinci derece akrabalarda kırık hikayesi(genetik faktörler)
Beyaz ırk
Cinsiyet
Demans
Genel sağlık durumunun bozuk olması
Vücut şekli
B) Kısmen değiştirilebilenler
Sigara içme
Düşük beden kilosu
Östrojen yetersizliği
Kalsiyum alımı
Alkolizm

Osteoporoz için belirlenmiş risk faktörleri kemik kütlesindeki değişikliğin %20-40'ını yansıtır. Bu risk faktörleri 4 grupta incelenebilir (20).

1. Yapısal ve genetik faktörler: Yaşlanma, düşük kemik kitlesi, dişi olma, beyaz ırk, maternal geçmiş, erken menopoz, zayıf yapı, genetik faktörler (Ailede osteoporoz varlığı).
2. Yaşam biçimi ve/veya beslenme: İnaktif ve sedanter yaşam, kalsiyum ve D vitamini'nden fakir diyet, alkol kullanımı, sigara.
3. Tıbbi koşullar: Kullanılan ilaçlar (kortizon, heparin), immobilizasyon, amenore.
4. Düşme için risk faktörleri (kişiyeye özel, çevresel): Denge ve normal yürümenin bozulması, sedatif kullanımı, kas zayıflığı, kognitif bozukluklar.

Vücut ağırlığı kemik kütlesinin önemli belirleyicilerindedir. Kadınlarda ağırlık iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Fazla kilolu kadınlarda kalsiyum absorpsiyonu fazladır ve kemik döngüsünü etkiler. Zayıf kadınlarda gerek daha düşük kemik kütleleri olduğu için gerekse düşmelerden koruyucu yağ kitlesinin daha az olmasından dolayı osteoporotik kırığa yatkınlık daha fazladır (20,21).

Kadınlarda geç menarj, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi, ooforektomi sonrası gelişen iyatrojenik menopoz, doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi risk faktörleri arasında sayılabilir. Hamilelik sırasında kalsiyum absorpsiyonu artmaktadır. Kötü beslenme, düşük kalsiyum alınması ve pozitif aile hikayesi, gebelik ve laktasyon dönemleri de osteopeni için önemli risk faktörleridir. Kemik kütlesindeki her %10'luk kayıp kırık riskini 2 katına çıkarmaktadır. Kadınlarda hem trabeküler incelme hem de trabeküler kayba eğilimlidirler. Kırıklar kadınlarda 45 yaşından sonra siktir (20).

Kemiğin yeniden yapılanmasında etkili mekanik faktörler kas kontraksiyonu ve yerçekimidir. Uzay yolculuklarında astronatlarda kemik kütlesinde her ay %4'lük bir kayıp gözlenmiştir. Uzun süreli kesin yatak istirahati de kemik kütlesinde azalma oluşturmaktadır. Fiziksel aktivite iskelet üzerine koruyucu etkiye sahiptir. Genç erişkinlerde egzersiz doruk kemik kütlesini arttırmakta, böylece daha sonra görülebilecek kırık riski azalmaktadır. Sigara içenlerde barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu azalmakta, sekonder hiperparatiroidi gelişmekte ve kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Alkol tüketimi de kırık riskini arttırmaktadır. Aşırı alkol tüketimi ile kalsiyum emilimi azalır, atılımı ise artar (20).

2.1.3 Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporozun çok değişik açılardan sınıflandırılması yapılmıştır (Tablo 2)

Tablo II. Değişik açılardan osteoporoz sınıflandırmaları

Yaşa göre	Juvenil Adult Senil
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler Kortikal
Etyolojiye göre	Primer Sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı turnoverli Yavaş turnoverli

Etyolojiye göre osteoporoz primer ve sekonder olarak sınıflanabilir (Tablo 3). Primer osteoporozda altta yatan hastalığa neden olabilecek bir hastalık veya olay yoktur. Osteoporozun en sık görülen formu olan primer osteoporoz genellikle 45 yaştan sonra başlar ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (1,35) Primer osteoporoz kendi içinde 3 grupta değerlendirilebilir. İdiopatik osteoporozda ne menopoza ne de yaşlanma gibi bir olay yoktur. Juvenil ve erişkin tipleri vardır. Juvenil osteoporoz nadirdir. Genellikle puberte öncesinde büyümesi hızlı olan daha küçük çocuklarda da görülebilir. Aile hikayesi yoktur.

Bu dönemde pozitif olması beklenen kalsiyum dengesi nötral veya negatiftir. Hastalarda kırıklardan dolayı sırtta ve ekstremitelerde ağrılar vardır (36,37).

Erişkin idiopatik osteoporoz nadirdir. Genç erkek ve premenopozal kadınlarda ortaya çıkar. Nedeni bulmak mümkün değildir. Kadınlarda doğumu takiben gelişebilir. Bu tablo bazı hastalarda idiopatik juvenil osteoporozun devamı olarak tanımlanabilmektedir. Klinik görünüm ağrı ve kifoz olmaksızın yükseklik azalmasıdır. Postmenapozal osteoporoz 65 yaşın altında oluşur ve el bileği ve vertebra kırıkları ile karakterizedir. Senil osteoporoz 75 yaşın üzerinde görülür ve kalça kırıkları ile karakterizedir (38,35).

Tablo III. Osteoporozda etyolojiye göre sınıflandırma

Primer osteoporoz

İdyopatik (Juvenil,adult)

Postmenopozal

Senil

Sekonder osteoporoz

Endokrin nedenler (Hipogonadizm, over agenezisi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing hastalığı, Diabetes mellitus)

Gastrointestinal nedenler (Subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon, ağır malnütrisyon, primer biliyer siroz)

Bağ dokusu hastalıkları (Romatoid artrit, Ehler Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta, Homosistinüri, Marfan sendromu)

Beslenme bozuklukları (Diyette kalsiyum azlığı, artmış protein tüketimi)

Bazı ilaçlar (Glukokortikoidler, heparin, antikonvülzanlar, metotreksat)

Malign hastalıklar (Multipl miyelom, sistemik mastositozis, lenfoma, lösemi, yaygın karsinom)

İmmobilizasyon

Diğer nedenler (Kronik obstruktif akciğer hastalığı, skorbüt, sigara)

2.1.4 Osteoporozda tanı yöntemleri

Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde dansitometrik yöntemler kullanılır. Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu (KMY) kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçülerden biri olarak kabul edilmektedir (39). Kemik kaybı tüm iskelette ve uniform şekilde oluşmaz. Osteoporoz kortikal ve trabeküler kemikte değişik derecelerde ve zamanlarda görülür. İskeletin %80'i kortikal kemik ve %20'si trabeküler kemikten oluşmuştur. Vertebralarda ise %35 kortikal ve %65 trabeküler kemik bulunmaktadır.

Postmenapozal dönemde esas kayıp trabeküler kemikten olurken yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan senil osteoporozda kortikal kemik kaybı daha ön plandadır (40).

Kemik yoğunluğunu ölçüm teknikleri

1-Single foton absorbsiyometri (SFA)

2-Dual foton absorbsiyometri (DFA)

3- Dual enerji X-Ray absorbsiyometri (DEXA)

4- Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)

5- Ultrasonografi (USG)

2.1.4.1 Single foton absorbsiyometri(SFA)

Kemik tarafından absorbe edilen foton radyasyon ölçümünü temel almaktadır. SFA sisteminde radyasyon kaynağı olarak I-135 kullanılmakta olup kaynaktan çıkan fotonların enerji düzeyleri sabittir. Bu nedenle kemik yumuşak doku ayrımı sağlıklı bir şekilde yapılmaz. Ölçülen kemik bölümü kortikaldir. SFA ile kortikal alan dansitesi g/cm^2 olarak verilir (40).

2.1.4.2 Dual foton absorbsiyometri

DFA'da radyasyon kaynağı olarak Gd 155 kullanılır. DFA ile omurga ve femur gibi bol miktarda yumuşak doku ile çevrili bölgelerden ölçüm yapılabilir. DFA ile trabeküler ve kortikal kemik ölçümleri yapılır (40).

2.1.4.3 Dual enerji X-Ray absorbsiyometri(DEXA)

Sistemde radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmıştır. Yüksek derecede doğruluk, kısa çekim süresi ve yüksek rezolüsyon sağlanmıştır. DEXA sistemi ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla kullanılan bölgeler lomber bölge ve kalça bölgesidir (40). DEXA çekimi sırasında bazı hususlara dikkat edilmelidir. Hasta gebe olmamalıdır. Kalça protezi olan taraftan çekim yapılmamalıdır. Hasta üzerinde metalik hiçbir şey olmamalarıdır. Kırık geçirilmiş bölgelerden ölçüm yapılmamalıdır (41). DEXA ile yapılan

ölçümlerde iki karşılaştırma parametresi kullanılmaktadır. Bunlardan Z- skorlaması ölçüm bölgesinin kemik yoğunluk değerleri ile aynı yaş ve cinsteki normal popülasyonun ortalama değerlerinin standart deviasyon cinsinden hesaplanan miktarı arasındaki farkı gösterir. Yaş ve cinse göre belirlenen ortalama normal Z- değeri sıfırdır. Buna göre bulunan değerler + veya – olabilir. Diğer karşılaştırma parametresi ise T- skorudur. Bu skorlama 20-35 yaş arası belirli cins ve ırktaki normal popülasyonun yine standart deviasyon cinsinden değerlerini yansıtır. Bu değerlere göre -2 SD'lik bir değer fraktür eşiği olarak değerlendirilmektedir (42).

DEXA için hasta seçim kriterleri: (41)

- 1-Radyografide osteopeni ve/veya deformite varlığı
- 2-Boyda kısalma, dorsal kifozda artış
- 3- Daha öncesine ait kırık öyküsü
- 4- Uzun süreli steroid kullanımı
- 5- Prematür menapoz
- 6- Uzamış sekonder amenore
- 7- Primer hipogonadizm
- 8- Osteoporoz yapabilecek kronik hastalıkları
- 9- Vücut kitle indeksinin düşük olmasıdır.

DEXA yüksek özgülüğe buna karşın düşük duyarlılığa sahip bir inceleme yöntemidir. Son yıllarda yapılan araştırmaların sonuçlarına göre gerek osteoporoz varlığını saptamada gerekse kırık riskini belirlemede hem lomber hem de femur ölçümlerinin yapılması klinik anlamlılık açısından gerekli görünmektedir (39).

2.1.4.4 Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)

Kemik dansitesinin ölçülmesi absorbsiyometri ile aynı temele dayanır. Bu teknikte de foton radyasyonunun yerini röntgen ışınları almıştır. KBT ile trabeküler veya kortikal kemik ölçümü santral veya periferik olarak yapılmaktadır. L1-L4 vertebralarının orta bölümünden ölçüm yapılarak kalsiyum hidroksiapatit değerleri mg/ml olarak verilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrı ayrı değerlendirilmektedir. DEXA ve DFA'nın planar ölçüm yapması ve gr/cm² cinsinden KMY vermesine karşın KBT ile volümetrik ölçüm (üç boyutlu) yapılmakta ve BMD gr/cm³ olarak vermektedir. Kısmen pahalı bir yöntemdir.

Bunun en büyük avantajı özellikle yaşlı hastalarda gözlenen dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DEXA için handikap oluşturabilecek etkilerden bağımsız olarak ölçüm yapabilmesidir (40).

2.1.4.5.Kantitatif Ultrasound (USG)

Tarama yöntemi olarak kullanılır. Bu ultrasonik dalgaların katı cisimlerin (kemik) içinden geçerken uğradığı fiziksel değişimler esas alınarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Kantitatif ultrasound kullanımını sınırlayıcı faktör osteoporoz tanısı için kriterin ve tedavinin hangi kritere göre yapılacağına belli olmamasıdır. Ayrıca periferik bölgelerdeki kemik yoğunluğunun yavaş değişiminden dolayı ultrasound osteoporoz tedavisi alan kadınların takibinde kullanılamamaktadır (40,43,44).

Oral antidiyabetikler ile oluşan kilo kaybı veya kilo alımının kemik mineral metabolizmasını ve iskelet yeniden yapılanmasını hangi mekanizmalarla etkilediğini daha iyi anlamak için kalsiyum, fosfor fizyolojisi ve kemik yapının da gözden geçirilmesi gerekmektedir.

2.2 Fosfor Fizyolojisi

Fosfor kemiğin ve diğer dokuların ana komponentlerinden biri olup ayrıca enerji depolanması, membran transportu, membran yapısı ve sinyal iletimi gibi hemen her metabolik süreçte rol üstlenmektedir. Normal erişkinde yaklaşık 600 gram kadar fosfor bulunur ve bunun %85'i iskeletin kristal yapısındadır (45). Aç şahısların plazmasında fosforun çoğu inorganik ortofosfat şeklinde 2.5-4.5 mg/dl konsantrasyonunda bulunur. Yaklaşık %12'si proteinlere bağlıdır. Serbest HPO_4^{2-} ve NaHPO_4 normalde toplam fosforun %75'ini, serbest H_2PO_4^- ise %10'unu oluşturur. Serum fosforu yaşa bağlı olarak değişebilir. Hızlı iskelet minerilizasyonu için ihtiyaç nedeniyle çocuklarda serum fosforu erişkinlerin hemen hemen 2 katı düzeyindedir. Postmenapozal kadınlarda da dolaşımdaki fosfor düzeyi yüksektir. Serum pH'sındaki artış serum fosforunu azaltırken, serum pH'sındaki düşme fosforu artırır. 24 saatlik açlıkta dahi fosfor konsantrasyonunda sirkadiyen bir varyasyon vardır. Sabah 09.00 civarında ve öğlen saatlerinde en düşük

değerlerde iken öğleden sonra bir plato oluşturacak şekilde artar ve gece yarısından sonra küçük bir zirve daha olur (45).

Diyette fosfor bol miktarda bulunur. Süt ürünleri, et, yumurta ve fosforik asit içeren karbonlu meşrubatlar fosfor içeren kaynakların en yaygın olanlarıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda ortalama günlük fosfor alımı 900-1000mg'dır (46). Fosforun yaklaşık %60-70'i ince barsaktan pasif emilime uğrar. 1,25(OH)2D vitamini en fazla jejunum ve ileum olmak üzere tüm ince barsak boyunca fosfor emilimini artırır (45).

Vücutta fosfor dengesi, başlıca böbrek işleviyle sağlanmaktadır. Plazma inorganik fosforunun çoğu glomerülden serbestçe süzülür. Böbrekte, filtrasyona tabi olan fosfor büyük ölçüde geri emilmekte, ancak %10-15'i idrarla atılmaktadır. Fosfor geri emilimi başlıca proksimal ve distal tubüllerde olmaktadır. Proksimal renal tubüllerde fosfor geri emilimi, sodyum geri emilimine bağlıdır. Bu bakımdan volüm yüklenmesi gibi proksimal sodyum geri emilimini azaltan etkenler ve asetazolamid gibi diüretikler fosfor geri emiliminide azaltırlar. Fosfor geri emilimini artıran hormonlar D vitamini, insülin, tiroid hormonu ve büyüme hormonudur. Fosfor geri emilimini azaltan hormonlar ise PTH, kalsitonin ve glukokortikoidlerdir (46). Hipofosfatemi 1,25(OH)2D vitamininin sentezini artırır. O da fosfat ve kalsiyumun bağırsaklardan emilimini ve kemiklerden çözünmesini artırır. İyonize kalsiyumun artması PTH'ü baskılar ve 1,25(OH)2D vitamininin daha fazla sentezini önler. Hiperfosfatemide PTH sekresyonu artar. Artmış PTH serum fosfor düzeyini normale getirmek için renal fosfat klirensini artırır (47).

2.3 Kalsiyum Fizyolojisi

Vücutta toplam 1-2 kg kadar kalsiyum vardır. Bunun %99'u iskelette ve başlıca ekstraselüler hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Plazma total kalsiyum konsantrasyonu 8.9-10.1 mg/dl arasında değişir. Bunun da yaklaşık %50'si iyonize kalsiyum halindedir. %40'ı proteine bağlı ve az bir kısmı da (%10) kompleksler (sitrat, bikarbonat, laktat ve fosfat anyonları ile) şeklindedir. Kalsiyum serum proteinlerinden başlıca albumine bağlanır; globuline bağlı kalsiyum, toplam proteine bağlı kalsiyumun %20'sini oluşturur. Kalsiyumun metabolik olarak aktif kısmı iyonize kalsiyumdur (46). İyonize kalsiyum kas kontraksiyonu, kan koagülasyonu, sinir iletimi, hormon sekresyonu

(PTH, 1,25-dihidroksi vitamin D), iyon transportu, kemik mineralizasyonu ve plazma membran integritesi için kullanılan çok önemli bir kalsiyum fraksiyonudur (48).

Serumda ölçülen kalsiyum seviyelerini albumine göre düzeltmek için basit olarak 4gr/dl altındaki serum albumin seviyelerinde, her 1 gr albümin azalması için, ölçülen kalsiyum değerine 0.8mg/dl eklenir (49). Kalsiyumun albumine bağlanması pH değeriyle de güçlü olarak ilgilidir. pH değerinde akut olarak 0.1'lik artış veya azalış olduğunda, proteine bağlı kalsiyum miktarında da yaklaşık 0.12 mg/dl artış ve azalış olacaktır. Serumda total kalsiyum konsantrasyonu sirkadiyen bir ritim gösterir. En az olduğu bir değer ve bir pik değeri vardır. Bu iki uç nokta arası 0,5 mg/dl'dir. Bu durum vücut postürüyle ilgili albumin değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Uzamış ayakta durma veya venöz staz durumunda 0.4-0.6 mg/dl'lik hemokonsantrasyona bağlı serum kalsiyum yükselmeleri gözlenir. İhmal edilebilecek farklılıklar aç ve tok iken de saptanabilir (50).

Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonu sürekli kalsiyum ekleyip uzaklaştıran sistemlerle sabit tutulur. Kalsiyum plazmaya, intestinal kanaldan emilerek ve kemik mineralinden iyonların rezorpsiyonu yoluyla girer. Ekstrasellüler sıvıdan kalsiyumun ayrılışı, gastrointestinal kanala sekresyon (100-200 mg/gün), idrarla atılım (50-300mg/gün), kemik mineraline depolanma ve terle kayıp (100mg/gün'e kadar) yolları ile olmaktadır. Kemik rezorpsiyonu ve oluşumu sıkı bir şekilde bağlantılı olup günlük 500 mg kalsiyum iskelete girer ve çıkar. Erişkinde diyetdeki kalsiyumun yarısından azı emilmektedir. Kalsiyumun çoğu bağırsağın proksimal kısmından bir kısmı da distal kesimden emilir. Her iki süreçte vitamin D'den etkilenir. Kalsiyumun böbrekte reabsorpsiyonu %60 proksimal tübülde, %25 henle kulpunda ve az miktarda distal tübülde olur. Günlük kalsiyum alımı ortalama aralıkta olan normal erişkinlerde idrarla kalsiyum itrahi 100-400mg/gün arasındadır (45).

2.4 Kalsiyumun Hormonal Regülasyonu

Serum kalsiyum düzeyi; kemik rezorpsiyonu ve formasyonuna, gastrointestinal absorpsiyona ve renal ekskresyona bağlıdır. Bu işlemler büyük oranda PTH, 1,25(OH)₂D vitamini ve kalsitonin tarafından düzenlenir (51).

2.4.1 Parathormon

Parathormon kalsiyum metabolizmasını düzenleyen en önemli hormondur. Eksrtrasellüler kalsiyum düzeylerinin çok hassas bir şekilde kontrolünün sağlanabilmesi, PTH'nın başlıca iskelet sistemi ve böbrekler üzerine olan etkileri ile mümkün olabilmektedir (49). PTH paratiroid hücresinde 84 aminoasitten oluşan doğal molekül şeklinde depolanır. Serum kalsiyum düzeyinin düşmesi hücre yüzeyindeki kalsiyum algılayıcısı aracılığı ile PTH'un salgılanmasına yol açar. PTH iskelet ve böbrekler üzerine direkt olarak, bağırsaklar üzerine indirekt olarak etki ederek ekstrasellüler kalsiyum düzeyini normalde tutmaya çalışır. PTH, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etki ederek kemik resorpsiyonunu uyarır ve kemikteki hidroksiapatit kristallerinden kalsiyum ve fosforun mobilizasyonuna yol açar. Böbreklerde PTH fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ederken, kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırır. PTH böbreklerde ayrıca D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH)₂D vitaminin yapımını artırır. 1,25(OH)₂D vitamini bağırsaklardan kalsiyum ve fosforun absorpsiyonunu artırır. PTH'un serumdaki intakt formunu ölçmek PTH düzeyini sağlıklı olarak değerlendirebilmek açısından önemlidir (52).

2.4.2 D Vitamini

D vitamini bulunuşu, metabolizması ve etki mekanizması bakımından bir vitaminden çok steroid hormonuna benzer. Vitaminlerin alınması için beslenme gereği bulunmasına karşın, güneş ışığında yeterli süre kalınması koşuluyla D vitaminin beslenme yoluyla alınması gerekmez. Diğer steroid hormonları gibi, biyolojik olarak aktif şeklinin oluşması için bazı kimyasal değişimlerden geçer. Renal 1,25(OH)₂ D vitamin sentezinin son regülasyonu hormonlar için tipiktir. Son olarak da, biyolojik etkilerine diğer steroid hormonlar gibi hedef dokulardaki spesifik, yüksek duyarlılığı olan reseptörlerine bağlanarak başlar (53)

D vitaminin aktif şekli deri, karaciğer ve böbreklerde üç aşamada üretilir. Deride ultraviyole ışını 7-dehidrokolesterolu previtamin D₃'e çevirir. Bu da yavaş ve enzim kullanmayan yollarla vitamin D₃'e (kolekalsiferol) dönüşür. Vitamin D₃, spesifik vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır. Sonra karaciğere transfer olur. Burada enzimatik

olarak hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D'ye (kalsidiol ya da 25-OH-D) dönüşür. Bu aktivasyon aşaması hepatositte çok sıkı bir homeostatik kontrolü olmayan sitokrom P-450 ile katalize edilir. 25-OH-D vitamini biyolojik açıdan zayıf etkili olmasına karşın, dolaşımdaki düzeyi serum yarılanma ömrünün uzun (2-3 hafta) olması nedeni ile D vitamininin biyoyararlılığının iyi bir göstergesidir. Ön yapısı olan D vitamininin metabolizmasının hızlı olması sebebiyle serum yarılanma ömrü çok kısadır. DBP'ye bağlı olan 25-OH-D bundan sonra böbrekte 1 pozisyonunda hidroksillenerek biyolojik olarak en aktif şekli olan 1,25-dihidrokokalsiferol (kalsitriol ya da 1,25-(OH)2D) veya diğer pozisyonlarda hidroksillenerek diğer steroidleri oluşturur. Renal 1α -hidroksilasyon sıkı metabolik kontrol altında olur ve PTH, hipofosfatem, hipokalsemi, büyüme hormonu, insülin, östrojenler, prolaktin ve düşük 1,25-(OH)2D düzeyi ile artar. Bunun tersine 1,25-(OH)2D renale sentezi hiperkalsemi, hiperfosfatem, yüksek 1,25-(OH)2D düzeyi, düşük PTH düzeyi, ağır böbrek hastalığına bağlı olarak ve birçok yaşlı insanda azalır (53,54).

Vitamin D2 (ergokalsiferol veya D3'ün diyetdeki başlıca kaynağı), bir bitkisel sterol olan ergosterolün irridasyonundan sağlanır. Ergokalsiferol yan zincirinin yapısıyla kolekalsiferolden ayrılır. Fakat etkisi aynı olup aynı biyotransformasyonlara uğrar ve aynı kompetitif protein-bağlayıcı yöntemlerle ölçümü yapılır. Diyetle alınması gereken D vitamini gereksinimini belirlemek zordur. Bazı uzmanlar her erişkinin 20 mikrogram (800 IU) D vitamini almasını önermektedir. Yağda çözünen bir vitamin olduğu için yeterince ultraviyole ışığı ile karşılaşmayan kronik yağ malabsorpsiyonu olan kişilerde D hipovitaminozu gelişebilir (53,54).

D vitamini, hücre dışı sıvıdaki iyonize kalsiyum düzeyini devam ettirmek ve osteoid kalsifikasyonunu artırmak için PTH'ın ince bağırsak, kemik ve daha az da böbrekteki etkilerini düzenler. D vitaminin (esas olarak da 1,25-(OH)2D vitamini) kalsiyum bağlama proteini kalbindinin üretimini sağlayan genin transkripsiyonunu düzenler. Bu da bağırsakta kalsiyum, magnezyum, fosfat emilimini ve osteoidlerin mineralizasyon potansiyelini artırır. D vitamini kalsiyumun böbrekte tübülsten geri emilimini artırabilir. Aktif D vitamini metabolitleri paratiroid bezler üzerinde inhibitör etkiler yaratır, bu PTH geninin transkripsiyonunu azaltır ve PTH'ın renale 1,25-(OH)2D yapımını uyarmasını engeller (54).

2.4.3 Kalsitonin

Kalsitonin normalde parafoliküler ya da C hücreler tarafından sentez edilip salınan 32 aminoasitlik bir peptittir. Kalsitonin çeşitli dokularda, özellikle tiroid, akciğer, sürrenal, hipofiz, hipotalamus, timus, paratiroid gland ve gastrointestinal sistemde bulunur (49). Kalsitonin salınımı kalsiyum ve bazı intestinal peptidler (gastrin ve glukagon) tarafından uyarılır. Yüksek konsantrasyondaki kalsiyum osteoklast işlevini doğrudan inhibe edebilir. Kalsitonin böbreğe de etki ederek hafif natriürez yapabilir (55).

2.5 Kemik Yapı

Kemik organik ve inorganik komponentlerden oluşmuştur. Organik komponentin (matriksin) %95'i tip 1 kollajenden, %5'i ise kollajen dışı (osteokalsin, osteonektin, osteopontin, tetranektin, proteoglikanlar ve sialoproteinler gibi) proteinlerden oluşur. Kollajen osteoblastlar tarafından üretilir. Memeli kollajenindeki amino asitlerin yaklaşık %10'u hidroksiprolindir. Bu amino asit polipeptid zincirine girmiş prolinin hidroksilasyonu ile oluşur. Kollajenin yıkımı sırasında serbestleşen hidroksiprolin yeni yapılan kollajenin yapısına giremez. Bir kısmı metabolize olurken bir kısmı da idrarla atılır. Böylece kollajen yıkımının bir göstergesi olarak kullanılır(56,57).

Kollajen dışı proteinlerin fonksiyonu iyi bilinmemektedir. Kollajen dışı proteinlerin %20-40'nı osteokalsin (bone Gla protein) oluşturur. Osteoblastlar tarafından üretilir ve kemiğin kalsifikasyonunda rolleri olduğu düşünülmektedir. Osteokalsinin üretimi 1,25(OH)₂ D vitamini ve tiroid hormonu tarafından uyarılır. Osteonektin kollajen dışı proteinlerin %20'sini oluşturur. Osteonektin-kollajen kompleksi kalsiyum fosfat tuzlarının organik matriks üzerine çökmesini potansiyalize eder. Kemik matriks ayrıca yeniden yapılanma ve kemik yaralanmalarının onarımına katkıda bulunan growth faktörler, proteolitik enzimler ve bu enzimlerin inhibitörlerini bol miktarda içerir (58-62)

İnorganik komponent kemik kitlesinin %70'ini oluşturur ve hidroksiapatit ve çözünmez kristalden meydana gelir. Organik matriks üzerine çöken mineral başlangıçta kalsiyum fosfat tuzları şeklindedir, sonradan apatit kristallere dönüşür. Kemik apatiti saf olmayıp kısmen karbonat, magnezyum, florid, sodyum ve potasyum içerir (47).

İki tip kemik vardır: Trabeküler (süngerimsi) ve kortikal (kompakt). Trabeküler kemik başlıca vertabralarda ve uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunur. Kortikal kemik ise başlıca uzun kemiklerin orta kısımlarında bulunur. İskeletteki kemiğin çoğunu kortikal kemik oluşturmasına rağmen, metabolik aktivitesinin daha yüksek olması nedeniyle kemik turnovirindeki değişiklikler genellikle trabeküler komponentte gözlenir (47).

2.5.1. Kemik Formasyonu, Remodeling Ve Aktivasyon Frekansı

İskelet büyümesi ve gelişimi uterus içinde başlar. Trabeküler ve kortikal kemikteki pik kitleye ikinci dekatın sonunda ulaşılır. Otuz yaşından sonra yavaş bir şekilde kemik kaybı başlar. Kemik metabolik olarak hiçbir zaman istirahatte bulunmaz ve sürekli yenilenir (remodeling). Erişkin yaşamı boyunca yaşlanmış kemik kısımları uzaklaştırılırken yerine yeni kemik yerleştirilir. İnsanlarda her yıl trabeküler kemiğin %25'inin, kortikal kemiğin ise %3'ünün rezorbe ve replase olduğu hesaplanmıştır. Bir remodeling alanı rezorpsiyon için bir takım humoral veya lokal uyarılardan birini takiben osteoklastlar ve öncülerinin görülmesi ile başlatılır. Osteoklastlar kemiğin bir kısmını rezorbe eder, küçük bir rezorpsiyon çukuru oluştururlar ve diğer bir alana geçerler. Bu rezorptif evre aktif tersine dönme evresi tarafından takip edilir. Daha sonraki formasyon evresinde aktif olarak sentezlenen osteoblastlar görülmeye ve osteoid dokuyu (kalsifiye olmamış matriksi) oluşturmaya başlarlar. Rezorpsiyon ve formasyon her zaman aynı yerde ve aynı sıra ile olur. Rezorpsiyon ve formasyonun bu sıralanışı, kemik turnovirinin temel multiselüler ünitesi (BMU-basic multicellular unit) olarak adlandırılır. Kemik rezorpsiyonunu eşit miktarda formasyonun takip etmesi işlemine de "eşlenme" (coupling) adı verilir. Kemik remodelingi birtakım hormonlar ve lokal olarak üretilmiş faktörler tarafından kontrol edilir ve farklı kemik hücreleri arasındaki iletişim bu mekanizmaların bütünlüğünden oluşur. Kemik matriksin öğeleri keza büyük oranda bu işlemler ile ilişkilidir (47,63).

Aktivasyon frekansı kemik yüzeyindeki bir alanın ne kadar sıklıkla rezorpsiyon formasyon işlemine gideceğini tanımlar. Normal trabeküler kemik 2-3 yıllık bir ara ile aktive olurken, kortikal kemikteki aktivasyon frekansı daha düşüktür. Aktivasyon frekansını PTH, 1,25-(OH)₂D, growth hormon ve tiroid hormonları artırırken, kalsitonin, kortikosteroidler ve östrojen azaltırlar (64).

2.5.2 Kemik'in Mikro Çevresi Ve Kemik Hücresi Gelişimi

Kemik ve kemik iliğinin öncü hücreleri ortak kökten gelmekte ve aynı sitokinleri ve koloni stimulan faktörleri (M-CSF, GM-CSF, IL-6 ve IL-11 gibi) hem üretebilmekte hem de onlarla etkileşebilmektedirler. Osteoklastların kemik iliğindeki öncüleri hemopoetik seriden, osteoblastların ki ise ilik stromasındaki mezenkimal hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Osteoblastik hücreler hücreler arası kontakt, birtakım sitokinler ve lokal büyüme faktörleri aracılığı ile osteoklastların oluşumunu ve aktivasyonunu kontrol ederler (47).

2.5.2.1 Osteoklastlar

Osteoklastlar kemik iliği progenitör hücrelerinden kaynaklanan multinükleer hücrelerdir. Osteoklastların diferansiasyonu muhtemelen parathormon, vitaminD2 ve PGE2'nin etkisi altındaki osteoblastlardan salınan bazı faktörlerce yönlendirilmektedir (65). Osteoklastlar kalsitonin ve tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) reseptörleri içerirler (66). Normal şartlar altında osteoklastlar yalnızca mineralize kemik dokusunu rezorbe ederler (65).

Kemik yıkımını sağlayan kendilerine özgü niteliğe sahip osteoklastların yüzeyleri işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi eritilecek kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. Fırçamsı kenar bölgesi kendi başına kemik yıkımı işlemini gerçekleştirmektedir. Fırçamsı kenara komşu alanda bulunan kemik'in organik ve inorganik bileşenlerini yıkan elemanların aktivasyonu, hücre dışı alanın asitleşmesine bağlıdır. Bu asitleştirme mekanizması bir Na^+K^+ATPaz proton pompası ile sağlanmaktadır (67). Osteoklastların ürettiği pek çok çeşit katapsin, TRAP ve diğer eritici enzimler, kollajeni düşük pH'da yıkabilmektedirler (68).

2.5.2.2 Osteoblastlar

Osteoblastlar başlıca kemik yapan hücrelerdir. Kemik iliğindeki mezenkimal prekürsör hücrelerin farklılaşmasından oluşurlar. Mineralizasyon için gerekli enzim olan alkalen fosfataz aktif haldeki osteoblastlardan bol miktarda salgılanır (63). Osteoblastlar

kemik yüzeyinde dizilmiş kübik hücrelerdir. Osteoblastlarda üretilen başlıca protein kemiğin esas kollajeni olan tip 1 kollajendir. Kollajenin yanında osteokalsin ve osteonektin gibi kollajen dışı bazı proteinler de sentezlenirler (58,59) Kemik remodelingin aktivasyonunda osteoblastların anahtar bir rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Osteoblastlar PTH ve 1,25-(OH)2D vitamini için reseptörlere sahiptirler. PTH ve 1,25-(OH)2D vitamini osteoblast aktivasyonunda değişikliklere neden olurken osteoklastlara etki etmezler. Osteoklastların kemik rezorpsiyonunun hormonal teşviki için osteoblastlara gereksinim vardır. İzole osteoklastlar tek başlarına kemiği rezorbe edemezler (69-73).

2.6 Kemik Yapımının Biyokimyasal Göstergeleri

2.6.1 Kemik Alkalen Fosfatası

Alkalen fosfatanın kemik spesifik izoenzimi olan bone alkalen fosfataz (BAP) osteoblast membranına yerleşik bir protein olup osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. BAP'ın oluşumu, kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir ve kemik oluşumunu değerlendirmede iyi bir markırdır (74). ALP'ın izoenzimleri, elektroforez, izoelektrik fokuslama, lektin presipitasyon ve immünassay yöntemleri ile ölçülebilirse de özgünlük ve kesinlik açısından en uygun yöntem immünassaydır (75). Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan bu enzim fraksiyonunu ölçmek gereklidir. 13 ile 17 yaşları arasındaki çocuklarda total alkalen fosfataz düzeyinin %87'sinin kemik izoenzimine, %8.5'unun karaciğer izoenzimine, %1.5'unun barsak fraksiyonuna ait olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla serum total alkalen fosfataz düzeyleri eğer karaciğer-safra bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir indeksi olarak ta kullanılabilir. Alkalen fosfatanın yarı ömrünün 1-2 gün gibi oldukça uzun olması nedeniyle çok az diurnal değişimi vardır. Günün herhangi bir saatinde kan örneği alınabilir (76).

2.6.2 Osteokalsin

Osteokalsin osteoblastlarca kemik formasyonu sırasında sentezlenen ve kemik matrixine yerleştirilen bir peptittir (77). Osteokalsin, kemik Glutamik asit (Gla) protein (BGP) olarak da bilinir. Kemik yapımını gösteren duyarlı ve özgün bir markır olarak kabul

edilir. Osteokalsinin kemik minerilazasyonunda rolü olduğu düşünölmektedir. Sentezi için aktif D-vitaminine, karboksilasyonu için K-vitaminine ihtiyaç duymaktadır. Kanda, parsiyel ve karboksilasyonlanmış iki formu bulunur. Serum ve plazmada ölçümü immünassay yöntemi ile yapılır (75). Osteokalsinin yıkımı ve eliminasyonu primer olarak böbrekler yoluyla olur. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğinde serum düzeyi yüksek bulunur. Osteokalsin düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. Bir yaşından puberteye kadar pek bir farklılık göstermez iken pubertede iki katına çıkar (78). Büyüme hızı maksimum olduğunda osteokalsin de en yüksek değerine ulaşır. Bu kızlarda 12 yaş, erkeklerde 14 yaş civarındadır. Yapılan alışmalar kemik turnoverının arttığı durumlarda (Hiperparatiroidi, Kronik böbrek yetmezliği, Metastatik karsinoma) osteokalsinin arttığını, kemik turnoverının azaldığı durumlarda (steroid tedavisi, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi) azaldığını göstermektedir (77).

2.6.3 Prokollajen 1 Peptidleri

Tip 1 kollajen, kemikte majör yapısal proteindir ve organik materyalin % 95'ini oluşturur. Kemiğe dayanıklılık, esneklik ve güç kazandırır. Bu nedenle kemikle ilgili bilgilere ulaşmak için kollajenle ilgili markırların ölçülmesi oldukça mantıklıdır. Kollajen sentezi sırasında, N(amino) ve C (karboksi) terminalinden propeptitler dolaşıma salınır. C terminali propeptitlerinin N terminaline ait olanlara göre daha çok dolaşıma salınmasından dolayı genel ilgi C propeptidleri yönünde olmuştur. Özellikle kemik yapımının arttığı durumlarda ve büyüme döneminde yapımı oldukça artar. Tip 1 C terminal peptidleri (PICP) immünassayle ölçölür. Ölçüm aralığı çok dar olduğu için ve kemik dışında diğer organlarda da (cilt gibi) bulunmasından dolayı sonuçları uygun şekilde yorumlamak için daha büyük popölasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Son zamanlarda tip 1 N terminal peptidlerine (PINP) ilişkin immünassay ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. N terminal peptidlerinin ilaçlara karşı kemiğin verdiği cevabın daha iyi gösterdiği kabul edilmektedir (75).

2.7 Kemik Rezorpsiyonunun Biyokimyasal Göstergeleri

2.7.1 Açlık İdrar Kalsiyumu, Hidroksiprolin, Hidroksilizin Glikozidleri

Sabah açlık idrarında ölçülmüş ve kreatinin ekskresyonu ile düzeltilmiş idrar kalsiyum / kreatinin oranı kemik rezorpsiyonunun en ucuz göstergesidir. Ancak kemik rezorpsiyonundaki belirgin bir değişikliği saptamada yararlı olmakla birlikte, yavaş seyirli bir osteoporozdaki hafif değişiklikleri saptamada duyarlılığı düşüktür. Açlık idrar kalsiyumu rezorpsiyon sırasındaki açığa çıkan kalsiyumu göstermekle birlikte, idrardan atılımını etkileyen kalsiyum düzenleyici hormonlar ve östrojenden de etkilenir (79).

Hidroksiprolin başlıca kollajenin yapısında bulunur ve molekülün amino asit içeriğinin yaklaşık %13'ünü oluşturur. Kollajenin degradasyonu sırasında serbest hidroksiprolin açığa çıkar ve bu şekliyle kollajen sentezinde yeniden kullanılamaz, dolaşıma geçer. Biyolojik sıvılardaki endojen hidroksiprolin kollajenin değişik formlarından oluşmuştur. İnsan vücudundaki kollajenin yarısı kemiklerde, diğer yarısı da yumuşak dokularda bulunur. Bu nedenle dolaşımdaki hidroksiprolin kemik kollajenine özgü değildir. Ayrıca hidroksiprolin idrarla ekskrete edilmeden önce büyük oranda metabolize olur ve idrarla atılan hidroksiprolinin total kollajen katabolizmasının ancak %10'unu oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerden dolayı idrar hidroksiprolini kemik rezorpsiyonu ile zayıf bir şekilde koreledir (80).

Hidroksilizin kollajen ve kollajen benzeri diziliş gösteren proteinlerde bulunan diğer bir amino asittir. Hidroksilizin de kollajenin sentezinde yeniden kullanılmaz. Hidroksiproline göre daha az miktarda bulunmakla birlikte, kollajen yıkımının potansiyel bir göstergesidir. Hidroksilizin kısmen galaktozilhidroksilizin (GHYL) ve kısmen de glukozil-galaktozil-hidroksilizin (GGHYL) şeklinde bulunur. GHYL ve GGHYL'nin kemik ve yumuşak dokulardaki oranları farklıdır. GGHYL'nin GHYL'ye oranı deride 1,6'ya 1 iken, kemikte 1'e 7 şeklindedir. Bu nedenle idrarda GHYL atılımı hidroksiproline göre kemik rezorpsiyonunu göstermede daha duyarlı bir gösterge olabilir. Ancak osteoporozda kullanımı tam olarak onaylanmamıştır (81).

2.7.2 Tartarata Dirençli Asit fosfataz (TRAP)

Asit fosfataz prostat, kemik, trombosit ve eritrosit gibi birçok dokuda bulunan lizozomal bir enzimdir. İzoenzimleri elektroforez yöntemiyle tanımlanabilir. Tip 5 izoenzimi sadece kemik dokusunda osteoklastlarda bulunur. Aynı zamanda bu izoenzim tartarata dirençli olmasıyla da diğerlerinden ayrılır. TRAP, kemik yıkımının arttığı (Paget hastalığı, osteomalazi, kemik metastazları, hipertiroidizm) hastalık durumlarında artar ancak ölçümü enzimin stabilitesinin kötü oluşu ve ölçüm sınırlarının çok dar olması nedeniyle zordur. Son zamanlarda geliştirilen tip 5 izoenzime özgü immünassay yöntemleri ile, kemik yıkımının tanımlanmasında daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Buna rağmen pridininin çapraz bağ ölçümlerine üstün değildir (75,74).

2.7.3 Kollajen Piridinyum Çapraz Bağları

Piridinolin ve deokspiridinolin ekstrasellüler kollojeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Piridonilin, esas olarak kemik ve kırık dokularda, daha az miktarlarda da diğer bağ dokularında bulunur. Belirgin miktarlardaki deokspiridinolin sadece kemik kollojeninde bulunur. Piridinolin ve deokspiridinolin miktarlarının oranı, değişik türlerde farklılıklar gösterir. İnsanda PYD/DPD oranı 2/3 tür. Bunlar kemik matriksinin osteoklastlar tarafından yıkımı ile salınır. Her ikisi de henüz salınmış kollajen moleküllerinin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan ve ekstrasellüler matriks ile birleştiğinden, kollajen sentezinde tekrar kullanılmazlar (82). Kollajenin olgunlaşması piridinyum çapraz bağlarının olgunlaşmasına bağlıdır (83). Hem piridonilin hem deokspiridonilinin major deposu kemik bileşenidir. Deokspiridonilin kemik kollajenindeki konsantrasyonu 0.07 mol DPD/mol kollajendir (84). PYD'den farklı olarak DPD'nin ilk zamanlarda sadece kemik ve dentinde bulunduğu (85) daha sonra aorta ve ligamanlarda da varlığı bildirilmiştir (82). Bununla beraber bu dokulardaki kollajen turnover'nın yavaş olması nedeni ile idrarla atılan DPD'nin kemik kollajen degradasyonu için spesifik markır olduğu göz önünde tutulmalıdır (82). İn vivo olarak metabolize edilmeyen çapraz bağların yaklaşık %40'ı serbest, %60'ı peptid bağlı formda idrarla atılır (84). Genel olarak idrarla çapraz bağ atılımının kemik rezorpsiyonunu yansıttığı kabul edilmektedir (82).

Erişkin populasyonlarda genel olarak yaş, diyet, fiziksel egzersiz ve renal fonksiyonlardaki değişimler çapraz bağların idrarla atılımını etkilemez (86). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda çapraz bağların idrarla atılımında diüurnal ritim görüldüğü sabah çok erken saatlerde yüksek, akşama doğru ise düşük düzeyde çapraz bağ atılımının varlığı bildirilmiştir (87). Menapoz ile birlikte idrarda atılım artar (88). Vertebral osteoporozlu hastalarda üriner çapraz bağ düzeyleri özellikle DPD kemik tırnovını ve kemik histomorfometrisi ile (89) korelasyon gösterir. Üriner PYD ve DPD düzeyleri primer hiperparatiroidizmde, kemiğe metastaz yapan tümörlerde, osteomalazi ve hipertiroidizmde artar (90,82).

2.7.4 Tip I Kollajen N ve C-Telopeptid Yıkım Ürünleri (NTX-1, CTX-1)

Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların yalnızca % 40'ı serbest piridinyum çapraz bağları olarak salınır. Geriye kalan % 60'ı peptite bağlı çapraz bağlar halindedir. Tip I kollajenin biri amino diğeri karboksi terminalinde olmak üzere iki adet çapraz bağ sentez bölgesi vardır. Tip I kollajen telopeptidlerinin idrardaki ölçümü ELISA yöntemi ile yapılır. Bu yöntemle, yapılan çalışmalarda telopeptidlerin kemik yıkımı için sensitif ve spesifik belirteçler olduğu görülmektedir. Üriner NTX ve serum,üriner CTX konsantrasyonlarının, postmenapozal olgularda 4 yıllık takipte, elbileği kemik kaybını gösterbileceği orataya konmuştur (91). Telopeptidlerin üriner salınımları menopozdan sonra, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi ve Paget hastalığında belirgin olarak artmaktadır. Antirezorptif tedavi gören osteoporotik hastalarda da telopeptidlerin üriner seviyelerinde belirgin azalma gözlenmiştir (92-94)Son çalışmalar kemik rezorpsiyon göstergelerinden idrar NTX ve serum CTX düzeylerinin tedavi sürecindeki değişiklikleri tespitde DPD'den daha sensitif olduğunu göstermektedir (95).

2.8 Diabetes Mellitus Ve Osteoporoz

Sekonder osteoporoz nedenleri arasında gösterilen DM, değişik nedenli bozuklukların heterojen bir grubu olmakla birlikte, hiperglisemi, mutlak veya rölatif insülin yetersizliği veya insüline direnci ve bazı uzun dönem komplikasyonların gelişmesine eğilimle karakterizedir. Diyabetik komplikasyonlar hassas dokulardaki yapısal

ve fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanır. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların patogenezerinden sorumlu mekanizmalar araştırılmaktadır. Öne sürülen mekanizmalardan bazıları değişmiş miyoinozitol metabolizması, non-enzimatik glikozilasyon, değişmiş hemodinamikler ve genetik faktörlerdir. Ancak bu mekanizmalardan hangisinin direkt olarak komplikasyon patogenezerinden sorumlu olduğu bilinmemektedir. Bilinen şudur ki diyabetik tüm hastalarda bu komplikasyonlar gelişmemektedir ve komplikasyon gelişim oranı ve ciddiyetinde değişkenlik vardır (96). KMY’de kayıp, Tip 2 DM’un kronik komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (97).

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir ve DM, OP için muhtemel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle ayak iskeletinde görülen lokalize kemik değişiklikleri muhtemelen anjiopatik ve nöropatik değişikliklerin birlikteliğiyle ilişkili olmakla birlikte, ‘diyabetik osteopati’ veya ‘diyabetik osteopeni’ olarak isimlendirilen spesifik generalize kemik hastalığının gerçekten olup olmadığı ve diyabetin klinik bulgularıyla ilişkisi halen belirsizdir. Özellikle de diyabet ve generalize osteopeni arasındaki nedensel ilişkiye yönelik hipotezler kanıtlanmamıştır. Diyabetik olgularda osteopeni ve osteoporoz prevalans ve insidansı gözönüne alınırsa, diyabet kontrolü ve kemik metabolizması arasındaki direkt ilişki kadar cinsiyetin etkisinde de çelişki vardır (98). Bir çok araştırmada Tip 1 DM’ta düşük BMD değerleri bildirilmektedir. Tip 2 DM’ta ise diyabetik olmayan kontrol grubuna göre daha düşük veya daha yüksek BMD değerleri gösteren çalışmalar mevcuttur (99). Diyabet patogenezerinin, özellikle Tip 1 ve Tip 2 DM’a yol açan farklı mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin tek bir patogenetik olayın sonucu olmadığı, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen multifaktöriyel bir olay olduğu netlik kazanmıştır (98).

Diyabetik osteopeni patogenezerine katkısı olan faktörlerin bazıları devamlı hiperglisemik durum, böbreklerden kalsiyum-fosfat kaybı, insülin/insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma, glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu ve nöropati, nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar, D vitamini metabolizmasında değişiklikleri ve osteoblast işlevlerinde azalma olarak sıralanabilir. Osteoblastik defisitinin diyabetik osteopeni oluşumunda major bir rol aldığı öne sürülmüştür. Tek başına devamlı hipergliseminin osteoblast proliferasyonunu ve osteoblastların parathormon ile 1-25 dihidroksi D

vitaminine (1-25 (OH)₂ D)'ne cevabını baskıladığı gösterilmiştir. 1-25 dihidroksi D vitaminine osteoblastların cevabının azlığı diyabetik hastalarda 1-25 dihidroksi D vitamini verilmesi sırasında serum osteokalsin düzeyindeki artışın düşük olduğunun gösterilmesi ile teyit edilmiştir (100).

Tip 1 DM olgularında ki düşük KMY değerleri düşük doruk kemik kütlesi (DKK) veya artmış kemik kaybından kaynaklanabilir (99). DM pubertal dönemde başlarsa osteopeni daha belirgindir ve KMY'ndaki azalma hastalığın başlamasından sonraki ilk 5 yıl içinde daha belirgindir. Daha sonra belirgin değişiklik gözlenmez (101). Tip 1 DM hastalarında periferik nöropatinin hem tüm vücutta, hem de nöropati olan ekstremitelerde KMY'nun azalmasından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Nöropati ve mikroanjyopatinin, arteriovenöz şantların açılmasıyla venöz basınç artışına yol açarak osteoklast aktivitesinde ve kemik demineralizasyonunda artışa neden olduğu öne sürülmektedir (102). Tip 2 DM olgularının kemik mineral yoğunluklarının normal hatta artmış olmasının nedenlerinden biri olarak vücut kitlesi gösterilmektedir. Bu olguların çoğu şişmandır. Şişmanlık yağ dokusunda testosteronun östradiole, androstenedionun da östrona dönüşümünü hızlandırarak osteoporozu karşı koruyucu rol oynamaktadır (100).

Vücut ağırlığı kemik kitlesi için önemli belirleyicilerdendir. Compston ve arkadaşlarının postmenapozal kadınlar üzerinde yaptığı bir çalışmada vücut ağırlığıyla bölgesel kemik kütlesi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (103). Yapılan diğer bir çalışmada diyetin indüklediği kilo kaybı hızlı kemik kaybıyla birlikte olup tekrar kilo alınması kemik kitlesinde artma ile sonuçlanmıştır (104).

Obezlerde ağırlık iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) ve mekanik yüklenme arasındaki ilişki uzun yıllar incelenmiştir. Genel olarak kabul edilen görüş kemiğin mekanik yüklenmesinin kemik yapımını arttırdığıdır. Ayrıca yağ dokusunda depolanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine pozitif etkileri vardır. Aşırı kilolu ve obezlerde kalsiyum absorpsiyonu daha fazladır ve kemik döngüsünü etkiler. Kemik dokusu PTH için daha az duyarlıdır ve böylece kemik kitlesi korunur. Çevresel kalsiyum daha iyi kullanılabilir (11-17). Zayıf kadınlarda gerek daha düşük kemik kütleleri olduğu için gerekse düşmelerden koruyucu yağ kitlesinin daha az olmasından dolayı osteoporotik kırığa yatkınlık daha fazladır (20,21).

Leptin yağ doku hücreleri tarafından üretilen 16 kilo dalton moleküler ağırlıklı bir proteindir (105). Leptin düzeyi vücut yağ miktarı ve vücut kitle indeksi ile doğru orantılıdır ve obez bireylerde yüksektir. İnsanlarda diyet ile kilo kaybının dolaşımdaki leptin düzeyini düşürdüğü ortaya konmuştur (18). Leptin defektif fa/fa sıçanlarında azalmış kemik kitlesi, artmış kemik rezorbsiyon aktivitesi ve hiperkalsüri gelişimi leptin-kemik ilişkisine ilgiyi arttıran önemli bir bulgu olmuştur (106). İn vitro koşullarda leptin sıçan kemik iliği kültürlerinde birçok mineralize olmuş kemik nodülünün artışı sağlamıştır (107). Benzer şekilde ob/ob farelere (konjenital leptin eksikliği) leptin verilmesi ile in vivo olarak osteoblastik aktivite ve kemik oluşumu hızlanmıştır (108). İnsanlarda leptin seviyelerinin obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (19). İnsan kemik iliğinde leptinin osteoblast farklılaşmasını indüklemesi ve adiposit diferansiyasyonunu azaltması kemik mineral dansitesi ile vücut yağ oranı arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır (109). Kısaca leptin kemik oluşumunu stimüle edip, rezorbsiyonunu inhibe eden bir “kemik dostu” olarak çalışmaktadır (110).

Metformin ile gerek hücresel düzeyde, gerekse normal ağırlıklı sağlıklı kişilerde, obezlerde ve tip 2 diyabetli kişilerde yapılan çalışmalarda leptin seviyelerinde azalma saptanmıştır (111-114). Theadore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada troglitazone tedavisiyle serum leptin seviyesinde artma saptanmıştır (115). Maruyama ve arkadaşları Japon tip 2 DM ‘li olgularda Troglitazon tedavisi sonrası serum leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış olduğunu bildirmişlerdir (116). Nolan ve arkadaşları (117) diyabetik olgularda Troglitazon tedavisi sonrası serum leptin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmelerine rağmen, Zhang ve arkadaşları (118) zucker ratlarda Troglitazon tedavisi sonrası leptin mRNA düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir.

Özkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metformin kullanan hastalara 4 mg Roziglitazon eklenmesi ile serum leptin seviyesinde anlamlı artış saptamışlardır (119). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metformin ve pioglitazone karşılaştırılmış, metformin tedavisiyle leptin seviyelerinde azalma mevcutken, pioglitazone tedavisiyle leptin seviyelerinde belirgin değişiklik saptanmamıştır (120). Diğer yapılan bir çalışmada ise Wu. J ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı bir çalışmada roziglitazone tedavisiyle serum leptin seviyesinde düşme saptanmıştır (121).

Ayrıca Tip 2 DM’ta insülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinizmin kemiklerde mitojenik ve anabolik etkisi vardır. Hiperinsülinizm varlığında seks hormonlarını bağlayıcı globulin (SHBG) azalır. Sonuçta serbest östradiol ve total testosteronun yükselmesi her iki cinsten de yaşa bağlı kemik kaybını azaltır (100).

Kemik mineral kaybının şiddeti glukozüri, açlık kan şekeri ve glikozile Hb düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (122). Glisemik kontrol, insüline bağımlı olmayan diyabetik olguları kemik kaybından koruyabilir (123). Kötü glisemik kontrolün metabolik etkileri yeterli kemik yapımı olmadan artmış kemik yıkımına yol açar (124). Çoğu veri diyabetik osteopenide kemik yapımı ve kemik döngüsü azalmasının en önemli 2 patolojik özellik olduğunu destekler yöndedir (100). Diyabetik olgularda kötü kemik kalitesi, sık yaralanma ve düşmelerin kombinasyonu sonucu kırık riskinde artış beklenebilir ve son çalışmalar diyabetik yaşlı bayanlarda bilhassa artmış kırık riski olduğunu ortaya koymuşlardır (124).

2.9 Tiazolidinedion’lar(Glitazonlar)

Tiazolidinedionlar tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan insülin duyarlılaştırıcı ajanlardır. Bunlardan halen piyasada FDA tarafından onaylı rosiglitazone ve pioglitazone vardır. İlk olarak piyasaya sürülen Troglitazone ağır karaciğer toksisitesine neden olduğuna dair bilgilerden dolayı 2000 yılının Mart ayında piyasadan kaldırılmıştır (10).

2.9.1 Farmakokinetik Ve Metabolizma

Rosiglitazon 2,4,8 mg’lık tabletler halinde mevcuttur ve oral biyoyararlanım %99’dur (10,125).

2.9.2 Etki Mekanizması

Tiazolidinedionlar nükleer reseptör üst ailesinin bir üyesi olan PPAR-gama için (Peroxisome Profileratör Activated Receptör Gamma) ligand görevi görürler. PPAR- gama yağ dokusunda çok yüksek oranda exprese edilir, ayrıca adiposit farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir. PPAR-gama yalnızca lipid ve glukoz metabolizmasında değil fizyolojik etkileri de olan bir nükleer reseptördür. Tiazolidinedionlar PPAR-gama’nın

farmakolojik ligandlarıdır ve karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyen genlerin ekspresyonunu düzenlerler. Olası etkileri arasında GLUT-1 ve GLUT-4'te artış, insülin sinyalizasyonunda güçlendirme, tümör nekroz faktör-alfa etkisinde azalma, plazma FFA(Serbest yağ asitleri)'da azalma sayılabilir (125).

2.9.3 Glisemi Üzerine Olan Etkileri

Roziglitazone tip 2 diyabet tedavisinde monoterapi olarak ya da metformin, sulfonilüre ya da insülinle kombinasyon halinde kullanılmaktadır.Bu ilaçlar monoterapi olarak kullanıldıklarında HbA1C düzeyinde %1,2-1,5 düşmeye neden olurlar (126,127). Roziglitazone gerek açlık plazma glukozunu gerek HbA1C düzeyini ve gerekse insülin direncini doza bağlı olarak azaltır. Metformin ile karşılaştırıldığında Roziglitazon'un hücreye glukoz alımını daha belirgin artırdığı, Roziglitazone ve Metformin kullanımının HbA1C'yi ve insülin duyarlılığını daha iyi ayarladığı, kötü kontrollü diyabetiklerde kilo kaybı ve yaşam tarzı değişikliklerini olumlu etkilerini potansiyalize ettiği bildirilmiştir (125).

2.9.4 Lipidler Üzerine Olan Etkileri

Thiazolidinedionlar FFA'yı azaltarak periferik hücrede insülin sinyalizasyonunu iyileştirir, HDL-K artırır, LDL-K'ün daha az aterojen olan büyük gevşek partiküller haline geçmesine neden olurlar.Ancak lipid içeriğinin artmasıyla LDL-K artışı yapabilirler. Roziglitazon ile 8 haftada LDL-K dansitesinde %71 iyileşme, LDL-K düzeyinde %8 artış ve HDL-K'de %17 artış saptanmıştır. Roziglitazon ile 3 aylık tedavinin FFA'da %40 azalma ve trigliserid düzeyinde azalma sağladığı bildirilmiştir (125).

2.9.5 Kardiyovasküler Etkileri

TZD'ler vasküler endotelin insüline NO yanıtını artırarak, lipoprotein metabolizmasını ayarlayarak, PAI-1 düzeyini azaltarak,endotel duvar kalınlığını azaltarak, CRP, IL-6, TNF α , ICAM, VCAM gibi inflamatuvar parametreleri azaltarak, vasküler düz kas hücre çoğalması ve göçünü inhibe ederek antiaterojenik etki gösterirler(125,10).

2.9.6 Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Vasküler düz kas hücre çoğalmasını inhibe ederek, vasküler düz kas hücrelerine kalsiyum girişini inhibe ederek, hiperinsülinemiği azaltarak, sempatik aktivite ve sodyum-su retansiyonunu azaltarak, periferik vasodilatasyonu arttırıp, periferik direnci azaltarak antihipertansif etki yaparlar (125).

2.9.7 Diğer Etkileri

Thiazolidinedionlarla tedavi edilen insanlarda ayrıca renal fonksiyonlarda iyileşmeler de gözlemlenmiştir. Roziglitazone tip 2 diyabetli hastalarda albumin/kreatinin oranını doza bağlı bir şekilde düşürmüştür (10).

2.9.8 Yan Etkiler

Rosiglitazon ile en sık bildirilen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısıdır. Diğer yan etkilerden aşağıda bahsedilmiştir (10).

2.9.8.1 Hepatik Etkiler

Roziglitazonun piyasaya sürülmesi öncesinde yapılan randomize klinik çalışmalarda anlamlı transaminaz yükselmesine neden olmamıştır. Bununla birlikte roziglitazon için milyonlarca hasta üzerindeki dünya çapında izlem deneyleri, klinik çalışma verileriyle uyumlu şekilde hiçbir hepatik hasar işareti göstermemiştir. Ancak bu ilaçların birer Thiazolidinedion olarak troglitazona benzeyen yapısı nedeniyle FDA her iki ajana tedavi başlangıç öncesi serum Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ölçümünü zorunlu hale getirmiştir. Bu ilaçlar ALT düzeyleri 2,5 katını aşan ya da karaciğer hastalığına ait klinik kanıtlar bulunan hastalarda endike değildir. Eğer ilaç tedavisi başlatıldıysa ALT ilk yıl için 2 ayda bir kontrol edilmeli, sonrasında da periyodik olarak ya da hepatotoksisite semptomları ortaya çıkarsa kontrol edilmelidir. Eğer ALT düzeyleri normalin 3 katını aşarsa kan testi tekrarlanmalıdır. Eğer anormallik devam ediyorsa ilaç kesilmelidir (10).

2.9.8.2 Hipoglisemi

Sulfonilüre ya da insülin alan hastalarda rozigitazon'un eklenmesi, genellikle tedavinin 4. haftasında belirgin hale gelen hipoglisemiye neden olabilir. Bu koşullarda sulfoniüre ya da insülin dozu azlatılmalı, tiazolidinedion tedavisine devam edilmelidir (10).

2.9.8.3 Ödem

Rozigitazon ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde ayak bileği ödemi ortaya çıkmıştır. Her iki ilaçla da insülin kombinasyonunda ödem daha sık görülmüştür. Olası mekanizmalar sıvı retansiyonu ve artmış endotel permeabilitesidir. Olgu raporlarında ödem diüretiklere cevap vermemiştir (10).

2.9.8.4 Anemi

Anemi rozigitazonla tedavi edilen hastalarda %1,9 olarak bildirilmiştir. Rozigitazon ayrıca hemoglobinde 1 gr/dl kadar azalmaya neden olmuştur. Bu etki olasılıkla plazma hacmindeki hafif artışa sekonder hemodilüsyonla ilişkilidir. Çalışmalar Thiazolidinedionların hemolize neden olmadıklarını ya da kırmızı hücre kitlesini yada eritropoezi etkilemediklerini göstermiştir (10).

2.9.8.5 Kilo Alımı

Klinik çalışmalardaki veriler tiazolidinedionların vücut kilosunu özellikle sulfonilüreler ile kombinasyon halinde kullanıldığında artırdığını desteklemektedir. Bazı çalışmalar kilo alımının glisemik kontrolün iyileşmesine ve idrar kalori kaybının azalmasına bağlı olabildiğini göstermektedir. Bazı kilo alımları da sıvı retansiyonuna sekonder olabilir ve bu klinik olarak ödem şeklinde görülür. PPAR-gama aktivasyonundan

dolayı adipogenezin artması, iştah artışı diğer bir mekanizmasıdır. Roziglitazon doza bağımlı kilo alımı meydana getirir. Johansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada roziglitazone tedavisi alan hastalarda belirgin kilo alımı olmuştur (3.6±4.6 kg) (10,128)

2.9.8.6 Kardiyak Etkiler

New York Kalp Birliği Class 3 ve 4 kardiyak duruma giren hastalar roziglitazonla yapılan klinik çalışmaların dışında tutulmuştur ve bu durumda endike değildir. Kardiyomyopati ya da konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda roziglitazonla diüretik tedavisine yanıtız pulmoner ödem bildirilmiştir. Bununla birlikte kalp yetmezliği, daha önce böyle bir öyküsü olmayan hastalarda da ortaya çıkmıştır. Bu ilaçlar kardiyak dekompanseasyon bulgu ve belirtileri gelişen hastalarda kesilmelidir (10).

2.9.8.7 Ovulasyon

Thiazolidinedionlarla tedavi edilen daha önce anovulatuvar olan kadınlarda ovulasyon indüklenebilir. Bu tedavilerde premenapozal kadınlar gebe kalma olasılığına karşı dikkatli olmaları açısından uyarılmaladırlar (10).

2.9.9 Kontrendikasyonlar

İleri derecede Kalp Yetmezliği, Aktif Karaciğer hastalığının varlığı, Tip 1 Diabetes Mellitus, Glitazona duyarlı olanlar, Diyabetik Ketoasidoz ve Non ketotik Hiperozmolar koma (126).

2.10 Biguanidler

Biguanidler diyabet tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bunlardan metformin dünya'nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de kullanımda bulunan tek biguanid'dir. Guanidlerin glikoz düşürücü potansiyeli ilk olarak ortaçağ döneminde, Galega ilaçlarının (sedefotu veya Fransız leylağı özlerinin) Avrupa'da diyabet tedavisinde kullanıldığı zaman tanımlanmıştır. 1957'de metformin(di metil biguanid) ve

fenformin(fenetil biguanid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanlar olarak tanıtılmıştır. Bununla birlikte laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle fenformin 1970'lerde ABD dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır (126,9).

2.10.1 Klinik Farmakoloji

Biguanidler birbirine bağlanmış iki guanidin molekülüdür. Biyoyararlılığı %50-60 kadar olup hızlı bir şekilde ince barsaklardan abzorbe edilir (126, 129,130,131). Sağlam böbrek fonksiyonu güvenli tedavi için zorunludur. Potansiyel tehlike için 2 önemli hücrel mekanizma vardır.1-Biguanidler hücrel solunumu inhibe ederler, 2-Anaerobik glikolizi uyararak laktat oluşumunu uyarır. Bu durum kalp yetersizliği ve ileri ateroskleroz gibi özellikle hipoksik koşulların varlığında önem kazanır. Lipofilik membran elemanlarına bağlanma ve karaciğerde birikme, biguanidlerin toksisitesi için önemlidir (126).

2.10.2 Etki Mekanizması

Metforminin kan şekeri düşürücü etkisi yalnızca diyabetiklerde ortaya çıkar, bu yüzden bu ilaçlar antihiperglisemik ilaçlar olarak adlandırılırlar. Bu ilaçların etki mekanizması bugün bile tam anlamıyla açığa kavuşmamış olmakla beraber, multifaktöryel etki tarzı gösterdikleri ve özellikle insülin direnci bulunan vakalarda tercih edilmeleri gerektiği ileri sürülmüştür. Metforminin esas olarak tip 2 diyabette artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Biguanidler intestinal glukoz emilimini geciktirirler ve dolayısıyla postprandiyal hiperglisemiyi engellerler (132,126). Metformin kas ve yağ dokusundaki hücrelerde glukoz taşınması üzerine insülin etkisini güçlendirir. Dolayısıyla yeterli ölçüde insülinin bulunması etki göstermesi bakımından önemlidir. İnsülin sinyal transmisionunun anahtar enzimi olan tirozin kinaz aktivitesi metformin uygulamasından sonra normalleşmektedir. Metformin hücrel düzeyde insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini düzeltir, GLUT4 taşıyıcılarının sayısını ve aktivitesini artırır (126,9).

Metforminin beta hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur. Metformin tedavisinden sonra glikozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolün

bir sonucu olarak beta hücrelerinde glikoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metforminin antihiperглиsemik etkisinin bir bölümünün yağ dokusunda FFA salınımındaki azalmaya veya lipid oksidasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Tip 2 diyabette uygulanan diğer farmakolojik tedavilerin aksine metformin tedavisi kilo alımıyla ilişkili değildir. Tutarlı bir şekilde klinik çalışmalarda vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu veya diğer tedavi şekillerine göre vücut ağırlığında anlamlı derecede daha az kilo alımı olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada metformin tedavisi sırasındaki kilo kaybının büyük oranda yağlı dokudaki azalmaya bağlı olduğu saptanmıştır. Bu durum metforminin yağlı doku ve kaslar üzerindeki farklı etkileriyle açıklanmıştır. Metformin kasta insülin duyarlılığını artırırken insülinin yağlı doku üzerindeki antilipolitik etkisini etkilememektedir. Bu durum Metformin'in vücut ağırlığı üzerindeki tüm etkisi enerji harcamasındaki artıştan ziyade kalori alımındaki azalmaya bağlanmaktadır. Vücut ağırlığındaki bu azalma insülin direncini azalttığından bu durum, metforminin insülin direncini iyileştirdiği bir mekanizmayı temsil ediyor olabilir (126,9).

2.10.3 Glisemi Kontrolü

Etki mekanizması göz önüne alındığında metformin hemen hemen tüm Tip 2 diyabetiklerin özellikle erken dönemlerinde endikedir. Bu özellikle obez Tip 2 diyabetikler için daha da önemlidir. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama HbA1c düzeyini ise kötü kontrollü diyabet hastalarında %1.5-2 düşürmektedir (126).

2.10.4 Lipid Profili Ve Kardiyovasküler Sistem

Glisemi kontrolünün iyileştirilmesine ek olarak metforminin serum lipid seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Metformin tedavisi, özellikle belirgin hipertrigliseridemi ve hiperглиsemisi olan hastalarda ve ayrıca diyabetik olmayan kişilerde dolaşan trigliserid seviyelerinde orta dereceli bir azalma (%10-20) sağlar. Dolaşan toplam kolesterol düzeylerinde küçük (%5-10) azalmalar bildirilmiştir. Lipid profilindeki iyileşmeye ek olarak metforminin hemostazla ilgili yararlı etkileri bulunmaktadır. Fibrinoliz artar ve fibrinoliz inhibitörü(PAI1) azalır. Dahası trombosit agregasyonu ve dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (9).

2.10.5 Doz Şeması Ve Yan Etkiler

Metforminin başlangıç dozu günde 2 kez 500 mg'dır. Yan etkilerini azaltmak için 2 ana öğünde alınması yararlıdır. Dozaj istenen hedefe ulaşana kadar ya da 2000mg/gün olana kadar her 2 haftada bir artırılmalıdır. Maksimal glukoz düşürücü etki hastaların %80-85'inde 1500 mg/gün dozunda ortaya çıkar. Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, metalik tad ve diyare) olguların %20-30'unda ortaya çıkar. Hastaların %4-5'i metformini tolere edemez. Metforminin B12 vitamini emilimini etkilediği bilinsede klinik önemi yoktur. En önemli yan etkisi laktik asidozdur. Gerçekte bu tehlike abartılmıştır. Olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 olarak bildirilmiştir. Deri alerjileri, kan sayımı anormallikleri nadir olarak görülmektedir(126).

2.10.6 Kontrendikasyonları

Tüm hipoksik koşullarda (solunum yetersizliği, koroner yetersizlik, Aterosklerotik, iskemik vasküler hastalıklar, anemiler), yaşlılarda ve multimorbid hastalarda kontendikedir. Alkolizm, karaciğer hastalığı (yağlı karaciğer hariç) ve renal fonksiyon bozuklukları da (serum kreatinin>1.4 mg/dl) kontrendikasyon oluşturur (126).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta Grubu

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve çalışmayı kabul eden 60 postmenapozal Tip 2 Diyabetli kadın hasta alınmıştır. Yedi hasta takipsizlik nedeniyle, 4 hasta da insülin tedavisine geçildiği için çalışmadan çıkarıldı. Toplam 49 hasta çalışmayı tamamladı. Çalışmaya en az 1 yıl önce Diyabet tanısı konan, oral antidiyabetik kullanan ve en az 1 yıldır menapozda olan hastalar alınmıştır. Erken menapoz (<45 yaş) veya bilateral ooferektomi olan, 65 yaşından büyük, sekonder osteoporozu olan, sentetik östrojen, glukokortikoid, tamoxifen, insülin kullanım öyküsü olan, serum kreatinin seviyesi >1.5mg/dl ve AST, ALT seviyesi iki katından fazla olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.2 Çalışma Protokolu

Çalışma başlangıcında tüm hastaların sistemik muayenesi yapıldı. 10 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:00-10:00 arası serumda GGT, ALP, P, Ca, PTH, osteokalsin, C telopeptit düzeylerini ölçmek için kanları; idrarda kreatinin, Ca, DPX ve Ca/kreatinin oranını ölçmek için spot idrarları alındı. Elektrokardiyografi çekildi ve antropometrik ölçümler yapıldı. Çalışma boyunca hastalar fizik muayene ve genel değerlendirme açısından 3 ayda bir kontrol edildi.

Çalışma grubuna alınan hastalarda, kemik rezorpsiyonunu değerlendirmek için serumda C telopeptit ve PTH, spot idrarda kreatinin, Ca, DPX değerlerine ve Ca/kreatinin oranına bakıldı. Kemik formasyonunu değerlendirmek için serum ALP ve osteokalsin değerlerine bakıldı. Çalışma başlangıcından itibaren hastalara özel bir diyet programı verilmedi.

Çalışmada hastalar yaş, beden kitle indeksi açılarından benzer iki gruba randomize edildi. Randomizasyon sonucu 1 yıl süre ile 25 hasta Roziglitazone maleat , 24 hasta Metformin tedavisi aldı. Roziglitazon (Avandia 4 mg, Glaxosmithkline ilaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş. Türkiye) ilk 6 hafta 1x4 mg daha sonra 2x4 mg/gün dozunda, metformin (Glukofen 850 mg,İlsan İlaç ve Hammaddeleri Sanayi A.Ş. Türkiye)ilk 6 hafta 1x850 mg/gün daha sonra 2x850 mg/gün dozunda verildi.

Çalışma süresince hastalar 3 ayda bir kontrol vizitine gelerek kilo kaybı, vital fonksiyonlar ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Tüm ilaçlar 3 aylık doz olarak verildi, hasta uyumunu değerlendirmek amacıyla kontrollerde kullanmadıkları ilaçlar sayıldı.

3.3 Yöntem

Hastaların rutin biyokimyasal incelemelerinde, serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz ve GGT düzeyleri standart Biyokimya otoanalizör metoduyla (Abbott® Aeroset®) çalışıldı. Serum PTH, osteokalsin ve C telopeptit düzeyleri elektrochemiluminescent yöntemi ile tam otomatik olarak ölçüldü (Roche® Diagnostic Elecsys 2010 marka hormon cihazında). İdrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri Biyokimya otoanalizöründe (Abbott® Aeroset®) ölçüldü. İdrar DPX düzeyleri chemiluminescent yöntemi ile (Immulate 2000 isimli hormon cihazında) ölçüldü.

Kemik yoğunluğu ölçümleri noninvaziv bir yöntem olan, dual enerji x-ray absorbtometry (DEXA) ile ölçüldü. Tüm vakalarda lomber vertebra (L2-4) ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğu (BMD) saptandı. T skoru: Hastanın kemik kitlesinin, genç erişkin referans popülasyonun ortalama maksimum kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapması olarak tanımlandı (151). Buna göre, -1 SD'ye kadar olan T-skor değerleri normal, -1 ile -2.5 SD arası T-skor değerleri osteopeni ve -2.5'dan daha düşük T-skor değerleri osteoporoz olarak tanımlandı.

3.4 İstatistikler

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Başlangıç ve bitiş parametreleri arasındaki homojen dağılım gösteren ve göstermeyen değerler için sırasıyla “ Paired T Test ” ve “ Wilcoxon ” Testleri, iki grup arasındaki

farklılıkları sırasıyla “Independent T Test” ve “ Mann-Whitney U Test ” ile; iki grup arasındaki kategorik parametrelerdeki değişim “ki-kare test” ile karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama±standard deviasyon olarak belirtildi ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Değerlendirmeye çalışmayı tamamlayan postmenapozal Tip 2 Diyabetli 49 kadın hasta alındı. Roziglitazon grubunda (n=25) hastaların yaş ortalaması 55.0 ± 4.28 , metformin grubunda (n=24) ise 53.1 ± 3.29 idi. Başlangıç vücut ağırlığı roziglitazon grubunda 72.7 ± 11.2 kg, metformin grubunda 78.6 ± 11.6 kg idi.

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, vücut ağırlığı, menapoz yaşı, diyabet süresi, glikoz, HbA1c, kemik rezorpsiyon (serumda C telopeptit ve PTH, spot idrarda kreatinin, Ca, DPX değerleri ve Ca/kreatinin oranı) ve kemik formasyon (serum ALP ve osteokalsin) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu iki grubun demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda roziglitazon kullanan grupta tedavi öncesi toplam 7 hastada, metformin grubunda ise toplam 5 hastada osteoporoz mevcuttu. Osteoporozu olan bu hastalara haftada bir risedronat sodium 35 mg ve günde bir kez 600 mg iyonize kalsiyum ve 400 IU vitamin D3 (Cal-D sandoz) tedavisi verildi. Her iki grupta benzer oranda statin kullanımı mevcuttu (Roziglitazon grubunda %88, metformin grubunda %87.5; $p > 0.05$).

Çalışmamızda roziglitazon kullanan grupta tedavi öncesi ortalama glikoz değeri 190.6 ± 66.5 mg/dL iken tedavi sonrası 158.4 ± 42.8 mg/dL'ye geriledi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). Metformin kullanan grupta tedavi öncesi ortalama glikoz değeri 168.9 ± 62.5 mg/dL iken tedavi sonrası 197.3 ± 70.8 mg/dL'ye yükseldi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Roziglitazon kullanan grupta tedavi öncesi ortalama HbA1C seviyesi 7.66 ± 1.85 iken tedavi sonrası 6.56 ± 1.13 'e geriledi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). Metformin kullanan grupta tedavi öncesi ortalama HbA1C seviyesi 7.71 ± 2.46 iken tedavi sonrası 8.15 ± 2.42 değerine yükseldi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Her iki gruptaki glikoz ve HbA1C'deki değişim Tablo II ve III'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda roziglitazon kullanan grupta 1 yılın sonunda ortalama vücut ağırlığı anlamlı olarak arttı ($p<0.001$). Ancak metformin grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası ortalama vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her iki gruptaki vücut ağırlığındaki değişim Tablo II ve III'de gösterilmiştir. Roziglitazon kullanan grupta tedavi öncesi BMD lomber vertebrada (L2-4) 0.883 ± 0.104 (g/cm^2) iken, metformin grubunda ise 0.945 ± 0.184 (g/cm^2) olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Roziglitazon kullanan grupta tedavi öncesi BMD femur total 0.917 ± 0.120 (g/cm^2) iken, metformin grubunda ise 1.032 ± 0.161 (g/cm^2) olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0.05$). Çalışmamızda her iki grubun lomber vertebra ve femur total kemik mineral yoğunluğuna ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Roziglitazon kullanan grupta tedavi sonrası BMD lomber vertebrada (L2-4) artış saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Metformin kullanan grupta tedavi sonrası BMD lomber vertebrada (L2-4) artış saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Roziglitazon kullanan grupta tedavi sonrası BMD femur Total'de artış saptandı bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Metformin kullanan grupta tedavi sonrası BMD femur total'de artış saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Çalışmamızda her iki grubun lomber vertebra ve femur totaldeki kemik mineral yoğunluğuna ait veriler Tablo II ve III'de gösterilmiştir.

Kemik formasyonunu gösteren markırlardan serum ALP değeri 1 yıllık roziglitazon kullanımıyla anlamlı olarak azalırken, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Ancak metformin kullanımıyla serum ALP değeri anlamlı değişiklik göstermedi. Diğer bir kemik formasyon markırı olan serum osteokalsin düzeyleri ise 1 yıllık roziglitazon ya da metformin kullanımıyla anlamlı değişiklik göstermedi (her ikisi için $p>0.05$). Çalışmamızda kemik rezorpsiyon markırları olarak serumda C-Telopeptit, idrarda DPX ve kalsiyum/kreatinin oranını kullandık. Serum C-Telopeptit ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı düzeyleri hem roziglitazone maleat hem de metformin kullanımıyla anlamlı değişiklik göstermedi. İdrar DPX düzeyleri hem roziglitazon kullanımı, hem de metformin kullanımı ile anlamlı olarak arttı (sırası ile $p<0.01$, $p<0.05$). Roziglitazon ve metformin gruplarında kemik formasyon ve rezorpsiyon markırlarındaki değişimler Tablo II ve III'de sırasıyla gösterilmiştir.

Serum kalsiyum düzeylerinde hem roziglitazon hem de metformin kullanımıyla anlamlı bir değişiklik bulunmadı (her ikisi için $p>0.05$). Rozigitazon kullanımı ile serum parathormon düzeyinde anlamlı değişiklik gözlenmezken, metformin kullanımıyla ise serum parathormon düzeyi anlamlı olarak azaldı ($p<0.001$). Serum GGT düzeyleri hem roziglitazon hem de metformin kullanımıyla anlamlı değişiklik bulunmadı. Serum parathormon, kalsiyum ve GGT düzeylerindeki değişimler Tablo II ve III'de sırasıyla gösterilmiştir.

Her iki grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim yüzde değişim olarak hesaplandı. İki gruptaki artış ve azalış yüzdeleri açısından istatistik farklılıkları hesaplandı. Buna göre kilo alımı metformin grubuna göre roziglitazon grubunda 7.945 ± 4.21 artış saptanırken bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Rozigitazon grubunda glikoz değerlerinde metformin grubuna göre 11.6 ± 22.2 azalma saptandı bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Parathormon değerleri metformin grubunda roziglitazon grubuna göre 20.3 ± 24.3 azalma saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Verilerin yüzde değişiklikleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

4.1 Yan Etkiler

Çalışmamızda roziglitazon kullanımıyla bildirilen yan etkiler arasında 4 (%16) hastada baş ağrısı, 3 (%12) hastada anemi, 22 (%88) hastada kilo artışı mevcuttu. Rozigitazon kullanımıyla karaciğer enzimlerinde artış saptanmadı. Metformin kullanımıyla ise 4 (%16.6) hastada şişkinlik, 3 (%12.5) hastada bulantı ve kusma yan etkisi bildirildi. Ancak bu yan etkiler hafif derecede idi ve çalışmayı bıraktıracak düzeyde değildi.

Tablo IV. Çalışma gruplarının tedavi öncesi demografik ve metabolik verileri

	ROZİGLİTAZON GRUBU	METFORMİN GRUBU	P DEĞERİ
Hasta Sayısı	25	24	-
Yaş	55.0 ± 4.28	53.1 ± 3.29	AD
Kilo (kg)	72.7 ± 11.2	78.6 ± 11.6	AD
Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	30.8 ± 4.08	32.7 ± 4.56	AD
Menapoz yaşı	4.92 ± 2.99	4.5 ± 2.60	AD
Glikoz (mg/dL)	190.6 ± 66.5	168.9 ± 62.5	AD
HbA _{1C} (%)	7.66 ± 1.85	7.71 ± 2.46	AD
Diyabet süresi (yıl)	4.48 ± 3.70	6.0 ± 4.44	AD
ALP (U/L)	93.7 ± 34.4	87.5 ± 31.7	AD
GGT (U/L)	22.8 ± 12.8	32.1 ± 27.3	AD
Ca (mg/dL)	9.55 ± 0.686	9.55 ± 0.443	AD
Fosfor (mg/dL)	3.57 ± 0.418	3.68 ± 0.449	AD
PTH (pg/ml)	62.7 ± 29.8	64.6 ± 24.1	AD
Osteokalsin (ng/ml)	2.53 ± 1.90	2.15 ± 1.57	AD
C-telopeptid (ng/ml)	0.390 ± 0.198	0.318 ± 0.160	AD
İdrar Kalsiyum/Kreatinin	0.0696± 0.094	0.076 ± 0.093	AD
İdrar Deoksipridonilin/Kreatinin	7.75 ± 4.05	6.48 ± 4.26	AD
Lomber total BMD (g/m ²)	0.883 ± 0.104	0.945 ± 0.184	AD
Femur neck BMD (g/m ²)	0.723 ± 0.108	0.803 ± 0.116	<0.05
Femur total BMD (g/m ²)	0.917 ± 0.120	1.032 ± 0.161	AD

Tablo V. Roziglitazon grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası demografik ve metabolik verilerdeki değişiklikler

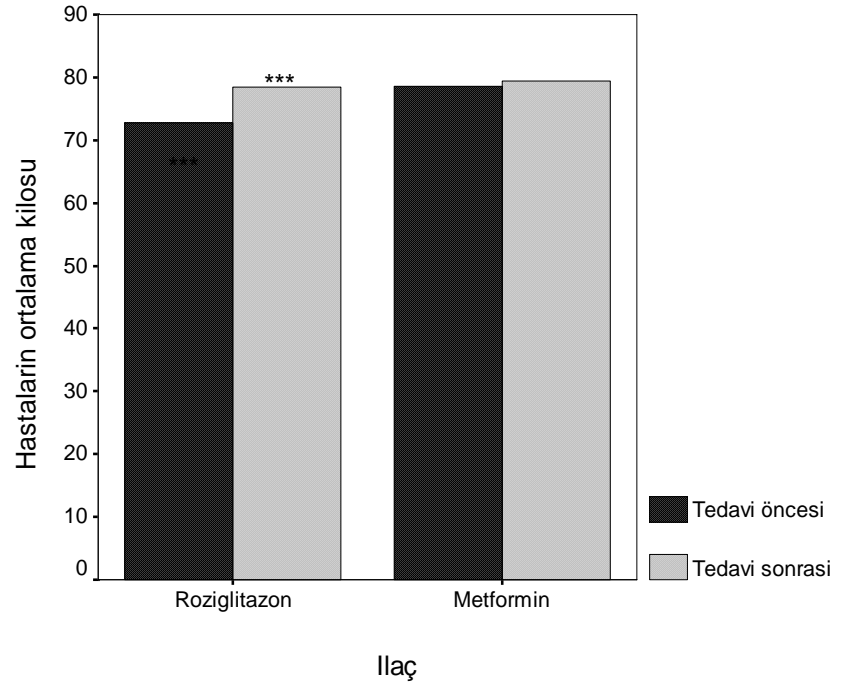
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P DEĞERİ
Kilo (kg)	72.7 ± 11.2	78.4 ± 12.05	<0.001
Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	30.8 ± 4.08	33.3 ± 4.32	<0.001
Glikoz (mg/dL)	190.6 ± 66.5	158.4 ± 42.8	<0.01
HbA _{1C} (%)	7.66 ± 1.85	6.56 ± 1.13	<0.01
ALP (U/L)	93.7 ± 34.4	76.2 ± 37.2	<0.05
GGT (U/L)	22.8 ± 12.8	20.04 ± 6.54	AD
Ca (mg/dL)	9.55 ± 0.686	9.45 ± 0.389	AD
Fosfor (mg/dL)	3.57 ± 0.418	3.70 ± 0.430	AD
PTH (pg/ml)	62.7 ± 29.8	58.1 ± 21.5	AD
Osteokalsin (ng/ml)	2.53 ± 1.90	2.08 ± 2.40	AD
C-telopeptid (ng/ml)	0.390 ± 0.198	0.500 ± 0.414	AD
İdrar Kalsiyum/Kreatinin	0.0696 ± 0.094	0.068 ± 0.067	AD
İdrar Deoksipridonilin/Kreatinin	7.75 ± 4.05	9.78 ± 5.85	<0.01
Lomber total BMD (g/m ²)	0.883 ± 0.104	0.894 ± 0.116	AD
Femur neck BMD (g/m ²)	0.723 ± 0.108	0.712 ± 0.104	AD
Femur total BMD (g/m ²)	0.917 ± 0.120	0.956 ± 0.115	<0.01

Tablo VI. Metformin grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası demografik ve metabolik verilerdeki değişiklikler

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P DEĞERİ
Kilo (kg)	78.6 ± 11.6	79.4 ± 12.9	AD
Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	32.7 ± 4.56	33.1 ± 5.13	AD
Glikoz (mg/dL)	168.9 ± 62.5	197.3 ± 70.8	<0.05
HbA _{1C} (%)	7.71 ± 2.46	8.15 ± 2.42	AD
ALP (U/L)	87.5 ± 31.7	86.6 ± 23.3	AD
GGT (U/L)	32.1 ± 27.3	29.6 ± 19.8	AD
Ca (mg/dL)	9.55 ± 0.443	9.62 ± 0.443	AD
Fosfor (mg/dL)	3.68 ± 0.449	3.86 ± 0.538	AD
PTH (pg/ml)	64.6 ± 24.1	49.1 ± 19.9	<0.001
Osteokalsin (ng/ml)	2.15 ± 1.57	1.57 ± 1.90	AD
C-telopeptid (ng/ml)	0.318 ± 0.160	0.292 ± 0.130	AD
İdrar Kalsiyum/Kreatinin	0.076 ± 0.093	0.073 ± 0.067	AD
İdrar Deoksiipridonilin/Kreatinin	6.48 ± 4.26	10.2 ± 5.67	<0.05
Lomber total BMD (g/m ²)	0.945 ± 0.184	0.965 ± 0.177	<0.05
Femur neck BMD (g/m ²)	0.803 ± 0.116	0.789 ± 0.125	AD
Femur total BMD (g/m ²)	1.032 ± 0.161	1.030 ± 0.174	AD

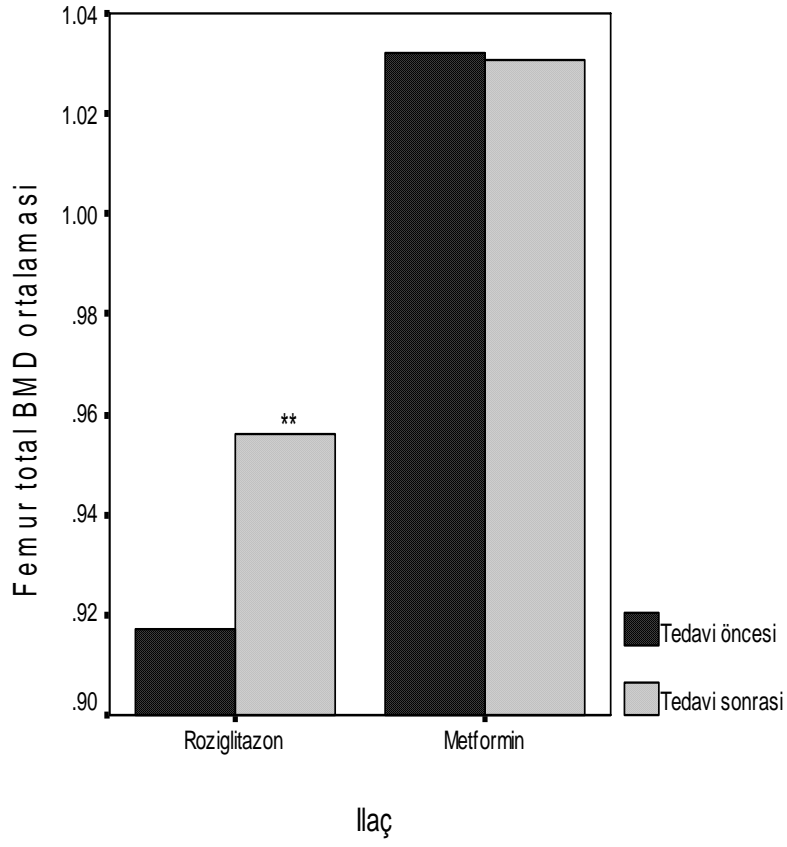
Tablo VII. - Her iki grupta tedavi ile yüzde değişiklikleri

	ROZİGLİTAZON (%)	METFORMİN (%)	P DEĞERİ
Kilo	7.945 ± 4.21	0.897 ± 4.47	<0.001
Glikoz	-11.6 ± 15.6	22.1 ± 37.2	<0.001
HbA _{1C}	-11.6 ± 15.6	7.22 ± 17.6	<0.001
ALP	-13.05 ± 43.6	3.89 ± 28.5	AD
GGT	-2.23 ± 31.5	7.44 ± 40.8	AD
Ca	-6.34 ± 6.65	0.867 ± 5.14	AD
Fosfor	4.56 ± 12.1	5.60 ± 13.2	AD
PTH	2.54 ± 39.4	-20.3 ± 24.3	<0.05
Osteokalsin	6.59 ± 128.7	6.75 ± 147.8	AD
C-telopeptid	63.8 ± 240.5	3.73 ± 53.8	AD
İdrar Kalsiyum/Kreatinin	43.9 ± 132.9	123.2 ± 320.3	AD
İdrar Deoksipridonilin/Kreatinin	36.9 ± 65.0	36.9 ± 12.8	AD
Lomber total BMD	1.753 ± 7.66	2.43 ± 4.97	AD
Femur neck BMD	-1.39 ± 4.18	-1.72 ± 5.69	<0.05
Femur total BMD	4.65 ± 6.89	0.275 ± 12.8	AD

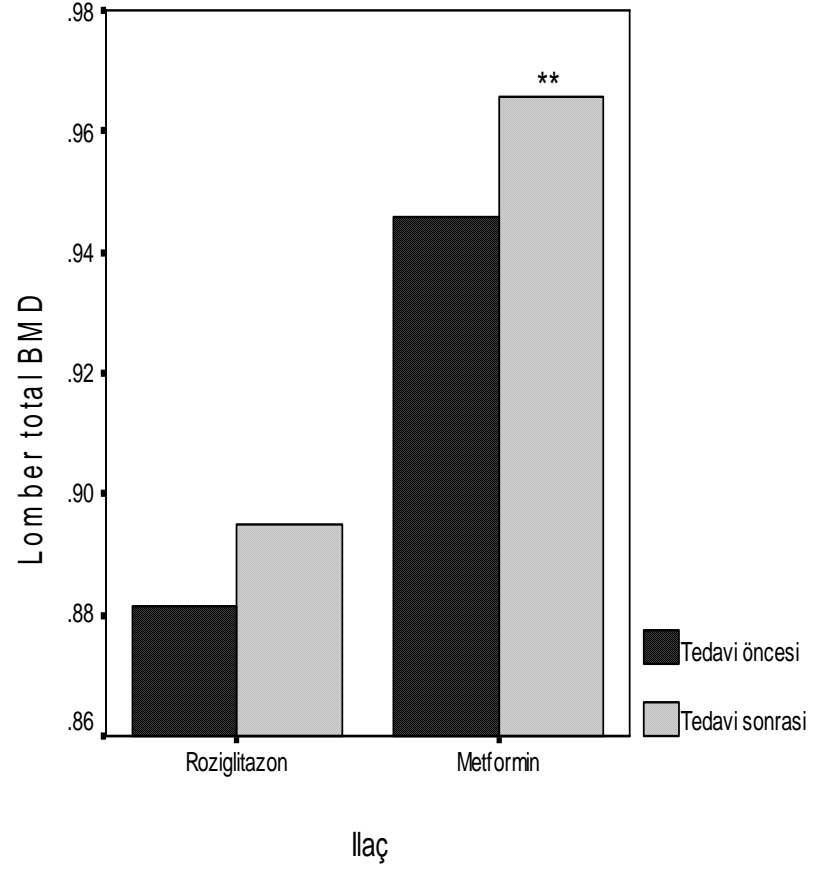


***=p<0.001

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası kilo değişimi



**= $p < 0.01$ Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası femur total BMD değişimi



**= $p < 0.05$

Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası lomber total BMD değişimi

5-TARTIŞMA

Bu çalışmada postmenapozal oral antidiyabetik kullanan Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu hastalarda 1 yıllık roziglitazone ve metformin tedavilerinin kemik metabolizması üzerine olan etkilerini araştırdık. Roziglitazone tedavisinin kemik metabolizmasına olan etkisini inceleyen bir çok hayvan çalışmaları varken klinik olarak Schwartz ve arkadaşlarının ve Andrew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar vardı. Metformin tedavisinin kemik metabolizması üzerine olan etkilerini inceleyen herhangi bir klinik çalışma mevcut değildi. Bu nedenle çalışmamız bu tedavilerin kemik metabolizması üzerine olan etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır (132,133).

Diabetes Mellitus Osteoporozun sekonder nedenleri arasında yer alır (8). Tip 2 diyabette uygulanan metformin tedavisiyle yapılan klinik çalışmalarda, vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Buna karşın insülin direncine yönelik kullanılan diğer bir ilaç Roziglitazon doza bağımlı kilo artışı yapar (9,10). Bu nedenle bu ajanları gerek kilo üzerine olan etkileri gerekse etki mekanizmaları nedeni ile kemik metabolizması üzerine olan etkileri merak uyandıran bir konudur.

Daha önce yapılan çalışmalarda diyet ile indüklenen kilo kaybının kemik mineral yoğunluğunu önemli derecede azalttığı ve kilo geri alımının kemik kütlesini artırdığı bildirilmişti. Bunun patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmese de, paratiroid fonksiyonunda değişiklik meydana getiren bazı humoral mediyatörler etken olabilir (134-137).

Çalışmamızda Roziglitazon kullanan grupta 1 yılın sonunda ortalama vucut ağırlığı (5.72 ± 2.89) anlamlı olarak arttı. Johansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak roziglitazone tedavisi alan hastalarda belirgin kilo alımı olmuştur (3.6 ± 4.6 kg) (128).Ancak metformin grubunda ise tedavi öncesi ve sonrası ortalama vücut ağırlığı açısından istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmadı. Metformin ile yapılan benzer klinik çalışmalarda vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu veya diğer tedavi

şekillerine göre vücut ağırlığında anlamlı derecede daha az kilo alımı olduğu saptanmıştır (9).

Çalışmamızda Roziglitazon kullanan grupta tedavi öncesi ortalama Glukoz değeri tedavi sonrası anlamlı bir şekilde geriledi. Yapılan klinik çalışmalarda da 8mg/gün roziglitazone tedavisinin açlık kan şekerinde 58-78 mg/dl düzeylerinde düşüş sağladığı bildirilmiştir (138). Çalışmamızda Roziglitazon kullanan grupta tedavi öncesi ortalama HbA1C seviyesi tedavi sonrası %1.1 geriledi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Benzer şekilde diğer klinik çalışmalarda da 8mg/gün roziglitazone tedavisinin %1.5'e varan oranlarda düşüşler sağladığı bildirilmiştir (138). Çalışmamızda Metformin kullanan grupta ise glukoz değerinde tedavi sonrası anlamlı yükselme görüldü. Yapılan klinik çalışmalarda Metforminin açlık kan şekerlerini 60-70mg/dl düşürebildiği gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda çıkan bu sonuç metformin kullanan hasta grubunun diyetle uymamasına bağlanabilir. Bizim çalışmada Metformin kullanan grupta tedavi öncesi ortalama HbA1C seviyesi tedavi sonrası anlamlı değişiklik göstermezken yapılan diğer klinik çalışmalarda metformin HbA1C'yi ortalama %1.5-2 kadar düşürebilmiştir (139).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmaların rapor ettiği gibi Diyabetik hastalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmış osteoporotik kemik fraktür riski ile karşı karşıyadır. Diabetes Mellitusta ileri glikozillenmiş son ürünlerin oluşum ve birikimi artmıştır. AGE'lerin (ileri glikozillenmiş son ürünlerin) farelerden kültür edilen unfraksiyone kemik hücrelerinde osteoklastın indüklediği kemik rezorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Serum AGE seviyeleri osteoporozlu hastalarda artmıştır. İn vivo glikozilasyon reaksiyonlarının inhibisyonuna potansiyel etkisi olan metformin tedavisi diyabetik hastalarda osteoporotik kemik fraktür riskini azaltabilir (140). Ana. M. Cortizo ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada metforminin hücre kültürlerinde osteoblastik gelişme ve farklılaşmada etkisini araştırmışlardır. Osteoblast benzeri hücrenin metformin tedavisiyle doza bağımlı olarak hücre profilerasyonunu artırdığı ve osteoblastik diferansiasyonunu ilerlettiği gösterilmiştir. Ayrıca tüm hücrelerde tip 1 kollojen üretimi artmış ve bazı osteoblast hücrelerinde alkalen fosfataz aktivitesini stimüle ettiği gösterilmiştir (141). Vestergoard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda relatif fraktür riski değerlendirildi. İnsülin ve oral antidiyabetik kullanımının relatif fraktür riskine etkisi araştırılıp metformin kullanımının fraktür riskinde belirgin azalmayla birlikte olduğunu gözlenmiştir (142).

Tiazolidinedionların kemik kütlesi üzerindeki etkisi tam açık değildir. Rodent modellerde rapor edilen çalışmaların hepsinde olmasa da bazılarında kemik kaybına neden olduğu bildirilmiştir (143-146). Rzonca (143) ve diğer çalışmacılar (144) fare modellerde Roziglitazone tedavisinin kemik kaybıyla birlikte olduğunu göstermişlerdir. Sottle ve arkadaşları (145) roziglitazone tedavisi alan ooferektomi yapılmış farelerde kemik kaybı olduğunu ancak yapılmayanlarda kemik üzerine etkisi olmadığını rapor etmişlerdir. Buna rağmen Tornvig ve arkadaşları troglitazone tedavisinin farelerde kemik kaybına yol açmadığını bildirmişlerdir (146).

Çalışmamızda kemik formasyon markırı olarak serum ALP, osteokalsin düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğu kullanıldı. Bununla birlikte kemik dokuya özgül ALP'yi(bone-specific ALP) kullanamadığımızdan dolayı hastalarda karaciğer kaynaklı ALP'in katkısını değerlendirmek için serum GGT düzeylerini de ölçtük. Çalışmamızda metformin tedavisiyle ALP ve osteokalsin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Roziglitazone tedavisiyle ALP düzeyi anlamlı olarak azalırken osteokalsin seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Her iki tedaviyle GGT seviyelerinde anlamlı değişiklik yoktu. Roziglitazone tedavisiyle lumbal kemik mineral yoğunluğunda anlamlı değişiklik gözlenmezken metformin tedavisiyle anlamlı olarak arttı. Bununla beraber femur kemik yoğunluğu roziglitazone tedavisiyle anlamlı olarak artarken metformin tedavisiyle anlamlı değişiklik görülmedi.

Kemik rezorbsiyon markırları olarak çalışmamızda serum C-Telopeptid, idrar DPX düzeyi ve kalsiyum/kreatinin oranını kullandık. Serum C-Telopeptid, idrar kalsiyum/kreatinin oranı her iki tedavi grubunda anlamlı değişiklik göstermezken idrar DPX düzeyi her iki grupta anlamlı olarak arttı. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda serum Ca değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Serum PTH değerleri roziglitazone tedavisiyle anlamlı olarak değişmezken metformin tedavisiyle anlamlı olarak azaldı. PTH azalması metformin grubundaki kilo artışı ile ilişkili olabilir.

Tiazolidinedionların insanlarda kemik üzerindeki etkisiyle ilgili az bilgi mevcuttur. Watanabe ve arkadaşlarının 25 troglitazone tedavisi alan tip 2 Diyabetli hastanın katıldığı çalışmada 1 yıllık tedavi sonrası kemik mineral dansitesi kontrol grubuna göre artmıştır. Çalışmada ayrıca NTX ve bone spesifik ALP da artmıştır (147). Okozaki ve arkadaşlarının Tip 2 Diyabetli 33 hastanın katıldığı troglitazon 400/mg/gün tedavi aldığı bir çalışmada idrar serbest ve total DPX, idrar kollojen tip 1 C- terminal telopeptid, bone spesifik ve total

ALP düzeyleri belirgin azalmış, osteokalsin düzeyi değişmemiştir. Bu bulgular ile tiazolidinedionların direkt kemiği etkileyerek kemik turnoverını azalttığı sonucuna varılmıştır. Bu durumda Tiazolidinedionların diyabetlilerde kemik mineral yoğunluğunu koruyabileceği öne sürülmüştür (148). Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı Tiazolidinedion tedavisi alan 69 hastanın katıldığı gözlemsel çalışmada 4 yıllık takip sonunda kadınlarda kemik kaybının hızlandığı saptanmıştır (132).

Diğer yapılan bir çalışmada Kahn ve arkadaşları randomize şekilde roziglitazone, metformin ve gliburid tedavisi alan diyabetik kadınlardaki 4 yıllık takip sonrası roziglitazone alan grupta diğerleriyle karşılaştırıldığında artmış fraktür insidansı rapor edilmiştir (149). Andrew ve arkadaşlarının Roziglitazonun sağlıklı postmenapozal kadınlar üzerindeki randomize çalışmasında çalışma sonunda osteoblast markırı olan prokollojen tip 1 N-terminal polipeptid ve osteokalsin anlamlı şekilde azalmış olup kemik rezorbsiyonunda değişiklik olmamıştır. Ayrıca serum Ca, P ve PTH'da değişiklik gözlemlenmemiştir. Yapılan dansitometrik ölçümlerde total femur kemik dansitesi roziglitazone alan grupta plaseboya göre anlamlı azalmış olup lomber kemik dansitesi plaseboya göre azalmış ancak anlamlı bulunmamıştır (133).

TZD'ler insülin sensitivitesini artırır ve PPAR-gama aktivasyonu ile glisemik kontrolü iyileştirir. TZD'ler tarafından PPAR-gama aktivasyonu, osteoblastogenezde azalma ve kemik hücre adipositinde artma yoluyla kemiği etkileyebilir ve kemik formasyonu azalma ile sonuçlanır (143). Ek olarak TZD'ler aromataz yolunu etkileyerek östrojen üretiminde azalma ve kemik rezorbsiyonunda olası artma yapabilir (150).

Çalışmamızda metformin kullanan grupta formasyon markırlarından ALP ve Osteokalsin düzeylerinde değişiklik gözlenmedi. Metformin tedavisiyle femur kemik yoğunluğunda değişiklik gözlenmezken lomber kemik mineral yoğunluğunda anlamlı olarak artış saptandı. Metformin kullanan grupta kemik rezorbsiyon markırlarından serum C-Telopeptid ve idrar kalsiyum/kreatinin oranında değişiklik yokken idrar DPX düzeyi artmıştı. Roziglitazone kullanan grupta formasyon markırlarından ALP düzeyi anlamlı olarak azalırken osteokalsin seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Roziglitazone tedavisiyle lomber kemik mineral yoğunluğunda anlamlı değişiklik gözlenmezken femur kemik yoğunluğu anlamlı olarak arttı. Roziglitazone kullanan grupta kemik rezorbsiyon markırlarından serum C-Telopeptid ve idrar kalsiyum/kreatinin oranında değişiklik yokken idrar DPX düzeyi artmıştır. Metformin tedavisiyle vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik

yokken roziglitazone grubunda anlamlı kilo artışı olmuştur. Sonuçta Tip 2 diyabette insülin direncini azaltan ilaçların vücut ağırlığı üzerine etkileri farklı olmakla birlikte bunun kemik metabolizmasına yansması ciddi olumsuzluklar oluşturmamıştır. Her iki ilacında bu açıdan emniyetle kullanılabilceğı düşünölmüştür.

6-SONUÇ ve ÖNERİLER

Kilo alımı ve kaybının kemik metabolizması üzerine etkisi olduğu söylenmekte olup Diyabette kullanılan ilaçların bir kısmı kilo aldırırken bunun kemik metabolizması üzerinde anlamlı bir değişiklik yapıp yapmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada biz bunu araştırdık. Roziglitazone grubunda metformin grubuna göre anlamlı kilo alımı olmasına rağmen, gerek kemik metabolizması parametrelerinde (yapım ve yıkım markırları) gerekse BMD skorlarında anlamlı değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu durum yalnızca kilo ile kemik kitlesinin belirlenmediğini, farklı mekanizmaların rolü olduğu düşündürmüştür. Roziglitazon (Tiazolidinedionlar) ile görülen kilo artışı klasik kilo artışı hallerinden farklılık göstermiştir. Bu durum Roziglitazon'un PPAR-gama aktivasyonu ve diğer bilinmeyen etkilerine bağlı olabilir. Sonuç olarak her iki ajanın Postmenapozal Diyabetli hastaların kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisi bulunmadı, bu açıdan güvenli olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Nordin CBE, Chatterton BE, Need AG, Horowitz M: The definition, diagnosis and classification of osteoporosis. *Phys Med and Rehab Clinics of North America* 1995; 6:395-414.
2. Garnero P, Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 303-323.
3. Andersen RE, Wadden TA, Herzog RJ. Changes in bone mineral content in obese dieting women, *Metabolism* 1997; 46:857-861.
4. Altuntaş Y, Diabetes Mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 51-62.
5. Başkal N. Diyabetes Mellitus, Klinik Endokrinoloji, Erdoğan G, 1. Baskı, ANTİP A.Ş., Ankara, 1997; 135-147.
6. Schneider L.E., Schedl H.P., (1972) Diabetes and intestinal calcium absorption in the rat. *American Journal Physiol.* 223:1319-1323
7. Leman J.Jr, Lennon E.J., Piering W.R., Ricinati E.S., (1970) Evidence that glucose ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. *J. Laboratory Clinical Medicine* 74: 578-585
8. Bayraktar M. Osteoporoz, İç Hastalıkları, İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, 2. Baskı Güneş kitabevi, Ankara, 2003; 2485-2496
9. Stumvoll M, Haring H, Matthaei S, Metformin, Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Müller-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tip 2 Diyabet, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Akman A 2004 ;87-97
10. Hardy E, Jabbour S, Thiazolidinedionlar, Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Müller-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tip 2 Diyabet, Akman A AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul 2004;117-130
11. Bacon WE, Maggi SE, Looker A, et.al. International comparison of hip fracture rates in 1988-89. *Osteoporosis Int* 1996; 6:69-75.

12. Chan mL, Lau EMC, Woo J, et al: Dietary calcium intake, physical activity and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporosis Int* 1996; 6:228-232.
13. Bure DB, Yashikwa T, Teegarden D, et al: Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18-31 years of age: *Bone* 2000; 27:6, 855-863.
14. Heaney RP: Nutrition and bone mass. *Physical Medicine and Rehab. Clinics of North America*, 1995; 6:551-566.
15. Rosen CL. Pathogenesis of osteoporosis. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 2000;14 (2) : 181-93
16. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2355-63.
17. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med* 2000 ;108(2) : 153-64. s
18. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
19. Klein KO, Larmore KA. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83:3469- 75
20. Eryavuz Sarıdoğan M: Osteoporoz Epidemiyolojisi. In *Modern Tıp Seminerleri 19: Osteoporoz* Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2001, s. 6-21
21. Eryavuz Sarıdoğan M: Me-tabolik Kemik Hastalıkları. In *Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. İstanbul, 2004, s. 8-32*
22. Tanakol R, *Metabolik Kemik Hastalıkları, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, Sencer E 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 631-647
23. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tam, korunma şekli ve tedavi. *Romatoloji Bülteni* 1993; 1:73-7.
24. Khosla S, Riggs BL, Melton LJ III. *Clinical spectrum*. Riggs BL, Mellton LJ III, ed. *Osteoporosis*, 2 nd ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1995: 205-245

25. 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. 9-13
26. Raisz LG PK: Epidemiology and Pathogenesis of osteoporosis. Clin Cornerstone 2:1-10,2000
27. Tanakol R: Fizyopatolojik Etmenler. In Osteoporozda Kemik Kalitesi Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2004, s. 3-70
28. Dilşen G: Osteoporotik Kırıkların Epidemiyolojisi ve Ülkemizin Avrupa Ülkeleriyle Karşılaştırılması. In Osteoporozda Tanı ve Tedavi Göksoy T, Ed. İstanbul, Bilmedya GrupMerajans Ltd. Şti., 2000, s. 107-136
29. 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
30. Eryavuz M: Glikokortikoidlerin kullanımı sonucu gelişen osteoporoz. Aktüel Tıp Dergisi 1996; 1:352-354.
31. Kelly PJ, Morrison NA, Sambrook PN, et al: Genetic influences on bone density and bone turnover. Physical Med and Rehab Clinics of North America. 1995: 539-550. 64
32. Daniels ED, Peftifer MJ, Sehnitzler CM, et al: Ethnic differences in bone density in female South Aftiean Nurses, J Bone Miner Res 1995; 10:359-367
33. Ataman: Kemik Döngüsü ve Biyokimyasal Faktörler. In Modern Tıp Seminerleri 19:Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2001, s. 56-65
- 34- Lindsay R,Comsan F, Osteoporosis, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser et al Harrison's Principles of İnternal Medicine 15. th edition p: 2228
- 35- Eryavuz Sarıdoğan M: Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırması. In ModernTıp Seminerleri 19: Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti.,2001, s.1-5
- 36- Norman ME: Juvenil osteoporosis, An official publication of the American Society for Bone and Mineral Metabolism Research (Ed) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Raven Press Ltd. Newyork 1993 :245-248
- 37- Norman ME: Juvenil osteoporosis. Favus MJ (Ed): Osteoporosis: Fundamentals of clinical practise. Lippincott-Raven, Newyork, 1997; 101-104

- 38- Levin, RM.: Clinical Evaluation of the of the Patient With Osteopenia, An In-depth Review of What's New in Osteoporosis, April 20, Hyatt Regency, Columbus, omo,1992.
- 39- O'Gradaigh, D.Debiram, L. Richardas H.K. et al A Prospective Study of Discordance in Diagnosisi of Osteoporosisi Using Spine and Proksimal Femur Bone Densitometry. Osteoporosis int: 2003;14:13-18
- 40- Merih E. Osteoporoz Cerrahpaşa sürekli tıp eğitimi etkinlikleri İstanbul, 1999
- 41- Yeşim Gökçe- Kutsal, Osteoporozda Kemik kalitesi Güneş Kitabevi, Ankara 2004
- 42- Yeşim Gökçe- Kutsal, Osteoporoz, modern tıp seminerleri 19; Güneş Kitabevi Ankara 2001, s: 115-116
- 43- Diez-Perez, A, Marin, F, Vila, J, et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Densitom 2003; 6:237
- 44- Varney, LF, Parker, RA, Vincelette, A, Greenspan, SL. Classification of osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women is dependent on site-specific analysis. J Clin Densitom 1999; 2:275
- 45- Holick M, Krane S, İntroduction to bone and mineral metabolism, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser et al Harrisons Principles of İnternal Medicine 15. th edition p: 2192-2205
- 46- Uysal A, Kemik ve Mineral Metabolizması, İç Hastalıkları, İliçin G, Biberöglu K, Ünal S, 2. Baskı Güneş kitabevi, Ankara, 2003; 2449-2455
- 47- Ng KW, Romas E, Donnan L, Findlay DM: Bone biology. DailUeres Clin Endocrinol Metab 1997; 11: 1-22.
- 48- Williams, S.R.: Nutrition and Dietetic Therapy, Sixth Edition, Times Mirror/Mosby Series in Nutrition, Missouri, 1989.
- 49- Tanakol R, Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması:Kalsiyumu Regüle Eden Hormonlar, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Sencer E 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 557-593
- 50- Biiezikian JP: Management ofacute hyperealcemia. N Engl J Med 1992; 326:1196-1203

- 51- Potts JT Jr (ed) : Proceedings of the NIH Concensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6(Suppl 2) :1-166.
- 52- Mallette LE, Gagel RF. Parathyroid hormone and calcitonin. In: Favus JM. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1993; 90-99.
- 53- Audran M, Kumar R: The physiology and pathophysiology of vitamin D. *Mayo Clin. Proc.* 60: 851, 1985.
- 54- DeLuca H. F.: Metabolism, physiology and function of vitamin D. In Kumar R. (ed.): *Vitamin D: Basic and Clinical Aspects*. Boston. Martinus Nijhoff Publishing. Kluwer Academic. 1984; p. 1.
- 55- Kutlu M, Mineral ve kemik metabolizması *Cecil Textbook of medicine* 22. baskı çevirisi, Goldman L, Auseiello D, Ünal S, Güneş kitabevi 2006,s: 1545
- 56- Grant ME, Prockop DJ: The biosynthesis of collagen. *N Engl J Med* 1972; 286: 194-9.
- 57- Baran DT: The skeletal system in thyrotoxicosis. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*. 6th ed. Braverman LE, Utiger RD, Eds. Philadelphia, Lippincott, 1991; 836-844.
- 58- Preece PA, Parthemore JG, Deftos LJ: New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980; 66: 878-883.
- 59- Slovik DM, Gundberg CM, Neer RM, Lian JB: Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 228-230
- 60- Demay MB, Gerardi TM, DeLuca HF, et al: DNA sequences in the rat osteocalcin gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and confer responsiveness to 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 369-373.
- 61- Rizzoli R, Poser J, Burgi U: Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism* 1986; 35: 71-74.
- 62- Robey PG, Termine ID: Human bone cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 453-460
- 63- Strewler GJ: Mineral metabolism & Metabolic bone disease. In *Basic & Clinical Endocrinology*. 5th ed. Greenspan FS, Strewler GJ, Eds. Stamford, Appleton & Lange, 1997; 263-316.

- 64- Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P: Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Oin North Am* 1990; 19: 35-63.
- 65- Teitelbaum L.S, Bone Remodeling and The Osteoclast. *J of Bone and Mineral Research* 1993, vol 8 supl 2, 523-525
- 66- Domaniç Ü., Göksan B. Osteoporoz 2000;28-29
- 67- Bekker, P. J., Gay, C. V. :Characterization of an electrogenic vacuolar proton pump in purified chicken osteoclast plasma membrane vesicles. *J. Bone Miner Res.* 5:569-579, 1990
- 68- Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. *Romatoloji Bülteni* 1993; 1:73-7.
- 69- MeSheehy PM, Chambers TI Osteoblast-like eells in the presenee of parathyroid hormone release soluble faector that stimulates osteoelastie bone resorption. *Endocrinology* 1986; 119: 1654-1659
- 70- MeSheehy PM, Chambers TJ: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates rat osteoblastie eells to release a soluble faector that increases osteoelastie bone resorption. *J Clin Invest* 1987; 80: 425-429.
- 71- Sakamoto S, Sakamoto M: Osteoblast collagenase: collagenase synthesis by donally derived mouse osteogenic (MC3T3-E1) cells. *Diochem Int* 1984; 9: 51-58.
- 72- Burger EH, van der Meer JW, Nijweide PJ: Osteoclast formation from mononuclear phagocytes: role ofbone-forming cells. *J Cell Bio*1984; 99:1901-1906.
- 73- Zambonin Zallone A Teti A Primavera MV: Resorption of vital or devitalized bone by isolated osteoclasts in vitro. The role of lining cells. *Cell Tissue Res* 1984; 235: 561-64
- 74- Haspolat K, Söker M, Kemiğe ait Biyokimyasal değerler ve onkoloji, *Dicle Tıp Dergisi* C:29 S:3 2002
- 75- Özgürtaş Ö, Kutluay T, Yeni Kemik Markırları ve Klinik kullanımları T. *Klin Tıp Bilimleri* 2001, 21:523-527
- 76- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al: Prevalance of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768

- 77- Marie P.J Human Osteoblastic Cell. A Potantiel tool to ases the etiology of pathologic bone formation. Journal of Bone and Mineral Research 1994;9: 1847-1850
- 78- Avioli L, Krane S.M, Metabolic Bone Diseases and Related Disorders, 2nd edition. Sounders Comp.1990,Phledelphia.244-281, 850-879
- 79- Hill AI, Rogers PJ. Food intake and eating behavior in humans. In: Kopelman PG, StoekMJ (eds). Clinical Obesity. Oxford: Blackwell Seience, 1998; 86-111.
- 80- Delmas PD. Markers ofbone formation and resorption. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1993: 108-112
- 81- Garnero P; Delmas PD: Bioehemical markers of bone tumover. Applications for osteoporosis Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 303-323.
- 82- Yeşim Gökçe- Kutsal, Osteoporoz, modern tıp seminerleri 19; Güneş Kitabevi Ankara 2001, s: 59
- 83- Reiser K.M., Last J.A., Collogencrosslink in lungs of rats with experimental silicozis. Collogen Rel. Research 1986;6:313-319
- 84- Delmas D.P., Clinical Use of Biochemical Markers of Bone Remodeling İn Osteoporosis Bone. 1992;13:17-21
- 85- Eyre D. R., Paz M.A., Crosslink in collogen and elastin. Annu Reu. Biochemistry 1984;53:717-748
- 86- 86-Beardworth L.J., Eyre D.R., Dicson I.R., Changes with age in the excretion of lysyl and hydroxypyridinoline; two new markers of bone collogen turnover. Journal Bone Mineral Research. 1990;5:671-676
- 87- Schlemmer A., Hassauer C., Jensen M.J, Christiansen C., Marked clinical veryation in urinary excretion of pyridinium crosslink in premenapozal women. Journal Clinic Endocrinology Metabolisma. 1992; 74:476-480
- 88- Uebelhart D., Schlemmer A., Johansen J., Gineysts E. Et al. Effect of menapose and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslink. Journal Clinical Endocrinology Metabolism. 1991;72:367-373
- 89- Delmas P.D., Schlemmer A., Gineysts E., Riis B., urinary excretion of pyridinolin crosslink correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patient with vertebral osteoporosis. J. Bone Mineral Research. 1991;6:639-644

- 90- Seibel M.J., Gartenberg F., Silverberg S.J., Robins S.P et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in primary hyperparathyroidism. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 1992;74:481-486
- 91- Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al: Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 14:1614, 1999
- 92- Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemler. Osteoporoz Gökçe Kutsal Y (Ed) İst 2001s:104-118
- 93- R. Swaminathan. Biochemical Markers of Bone Turnover. Osteoporoz Dünyasından. 1999;s:140-146
- 94- Garnero P, Delmas P D. New developments in Biochemical Markers for Osteoporosis. *Calcified Tissue Int*. 1996; 59, suppl 1:32-9
- 95- Michiyoshi Taga, Kazuhiro Shirashu, Hiroshi Minaguchi. Changes in Urinary Excretion of Type-I Collagen Cross-Linked C-Telopeptide and N-Telopeptide in Perimenopausal Women: *Hormone Research* 1998;49:86-90
- 96- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M: Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 3:30-39, 1998
- 97- Takizawa M, Kameyama K, Maruyama M, Ishida H: [Bone loss in type 2 diabetes mellitus--diabetic osteopenia]. *Nippon Rinsho* 61:287-291, 2003
- 98- Leidig-Bruckner G, Ziegler R: Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 Suppl 2:S493-514, 2001
- 99- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T: Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:1196-1200, 1999
- 100- Biberoğlu S: Sekonder Osteoporoz. In Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. İstanbul, 1998, s. 56-72
- 101- 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
- 102- Rix M, Andreassen H, Eskildsen P: Impact of Peripheral Neuropathy on Bone Density in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 22:827-831, 1999
- 103- Compston JE, Bhambhani M, Laskey MA, Murphy S, Khaw KT Body composition and bone mass in post-menopausal *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Nov;37(5):426-31.

- 104- Compston JE, Laskey MA, Croucher PI, Coxon A Kreitzman S Effect of diet-induced weight loss on total body bone mass. *Clin Sci* 1992 Apr;82(4):429-32.
- 105- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
- 106- Foldes J, Shih MS. Bone structure and calcium methabolism in obese zucker rats. *Int Obes Relat Metab Disor* 1992; 16: 95-102.
- 107- Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998;13: 2-12.
- 108- Liu C, Grossman A. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J Bone Miner Res* 1997;12: 115.
- 109- Thomas T, Burguera B, Atkinson EJ. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass bone mineral dandity in men versus women. *Bone* 2001;29:114-20.
- 110- Aslan K, Serdar Z, Tokullugil A, Multifonksiyonel Hormon: Leptin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004 30 (2) 113-118,
- 111- Klein J, Westphal S, Kraus D, Meier B, Perwitz N, Ott V, Fasshauer M and Harald H Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes *Journal of Endocrinology* (2004) 183, 299–307
- 112- A. Eriksson, S. Attvall, M. Bonnier, J. W. Eriksson,, B. Rosander and F. A. Karlsson Short-term effects of metformin in type 2 diabetes *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9, 2007, 330–336
- 113- 113-Fruehwald-Schultes B, Oltmanns KM, Toschek B, Sopke S, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A Short-term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men. *Metabolism*. 2002 Apr;51(4):531-6.
- 114- Kowalska I, Kinalski M, Straeckowski M, Wooczynski S and Kinalska I, Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome *European Journal of Endocrinology* (2001) 144 509-515
- 115- Theodore P. Ciaraldi, Alice P.S. Kong, Neelima V. Chu, Dennis D. Kim, Baxi S, Loviscach M, Plodkowski R, Reitz R, Caulfield M, Mudaliar Sand Robert R. Regulation of Glucose Transport and Insulin Signaling by Troglitazone or Metformin in Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Subjects *Diabetes*, January 2002 Vol. 51

- 116- Maruyama S, Yanagisawa K, Kanamuro R, Teno S, Iwamoto Y. Serum leptin level as an indicator to predict the clinical efficacy of troglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53: 161-164
- 117- Nolan JJ, Olefsky JM, Nyce MR, Considine RV, Caro JF. Effect of troglitazone on leptin production. Studies in vitro and in human subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1276-1278
- 118- Zhang B, Graziano MP, Doebber TW et al. Down-regulation of the expression of the obese gene by an antidiabetic thiazolidinedione in Zucker diabetic fatty rats and db/db mice. *J Biol Chem* 1996; 271: 9455-9459.
- 119- Özkan Y, Koca S, Mengüçük E, Gençer V, Dönder E Rosiglitazonun Metformin Kullanan Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Serum Homosistein Ve Leptin Düzeylerine Etkileri *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9(3): 86-90
- 120- Sharma P, Bhansali A, Sialy R, Malhotra S and Pandhi Pw Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus *Clinical Endocrinology* 2006- 65, 722–728 ell Publishing Ltd
- 121- Wu J, Lei MX, Chen HL, Sun ZX. Effects of rosiglitazone on serum leptin and insulin resistance in patients with Type 2 diabetes *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004 Dec;29(6):623-6.
- 122- Sindel D: Sekonder Osteoporoz. In *Modern Tıp Seminerleri 19: Osteoporoz* Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2001, s. 66-81
- 123- 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
- 124- Yasuda S, Wada S: Bone metabolic markers and osteoporosis associated with diabetes mellitus. 2001 *Clin Calcium* 11:879-883
- 125- Tuğrul A, Yeni oral Antidiyabetikler-Thiazolidinedionlar, *Türk Diyabet Yıllığı* 2003-2004, Türk Diabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı. 97-102
- 126- Bahçeli M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar, *Diabetes mellitusun modern tedavisi*, Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbeşe MA, 1. Baskı, Türk Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003; (2): 35-54
- 127- Lebovitz HE: Rationale for and role of thiazolidinediones in tip 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90(Suppl):34G,(2002)

- 128- Johansen OE, Jørgensen AP. Glitazone treatment of type 2 diabetes mellitus 2006 Aug 10;126(15):1928-30.
- 129- Satman İ, Salman S, Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 933-950
- 130- Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:574
- 131- Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. Diabete Metab 1983; 9:148.
- 132- Schwartz A, Sellmeyer D, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold K, Strotmeyer E, Resnick H, Carbone L, Beamer B, Park S, Lane N, Haris T, and Cummings S, Thiazolidinedione (TZD) Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults J Clin Endocrinol Metab. 2006 September ; 91(9): 3349–3354.
- 133- Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1305-10.
- 134- Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J obes 1992; 16:397-415.
- 135- Rosen CJ, Donahue LR. Parathyroid hormone and osteoporosis. Curt Opin Endocrinol Diabetes 1996; 3: 532-539.
- 136- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham Study. J Bone Miner Res 1993; 8: 567-573.
- 137- Davies KM, Pearson PH, Huseman CA, et al: Reduced bone mineral in patients with eating disorders. Bone 1990; 11: 143-147.
- 138- TZD'ler, Tip 2 Diyabet, prediyabet ve Metabolik sendrom, Karşıdağ K, Sağlam H: Birinci Basamak Tanı ve Tedavi Rehberi, Codario R, 2005.80-82
- 139- Biguanidler, Tip 2 Diyabet, prediyabet ve Metabolik sendrom, Karşıdağ K, Sağlam H: Birinci Basamak Tanı ve Tedavi Rehberi, Codario R, 2005.83-85
- 140- Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. Med Hypotheses. 2005;65(6):1013-5.

- 141- Cortizo A, Sedlinsky C, McCarthy A, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *European Journal of Pharmacology* Volume 536, Issues 1-2, 24 April 2006, Pages 38-46
- 142- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005 Jul;48(7):1292-9.
- 143- Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004;145:401-6.
- 144- Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004;183:203-16.
- 145- Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen deprived rats treated with the PPAR γ agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 2004;75:329-37.
- 146- Tornvig L, Mosekilde LI, Justesen J, Falk E, Kassem M. Troglitazone treatment increases bone marrow adipose tissue volume but does not affect trabecular bone volume in mice. *Calcif Tissue Int* 2001;69:46-50.
- 147- Watanabe S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita H, Nakano T, Fujita T. Decrease in serum leptin by troglitazone is associated with preventing bone loss in type 2 diabetic patients. *J Bone Miner Metab* 2003;21:166-71.
- 148- Okazaki R, Miura M, Toriumi M, Taguchi M, Hirota Y, Fukumoto S, Fujita T, Tanaka K, Takeuchi A. Short-term treatment with troglitazone decreases bone turnover in patients with type 2 diabetes mellitus. *EndocrJ* 1999;46:795-801.
- 149- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, for the ADOPT Study Group. 2006 Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-2443
- 150- Rubin GL, Zhao Y, Kalus AM, Simpson ER. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. *Cancer Res* 2000;60:1604-8.
- 151- Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1106-12