

Postmenopozal Tip-2 diyabetes mellitus'lu hastalarda osteoporozla bağlı kırık riskinin ve kemik Turnoveri'nin değerlendirilmesi

Evaluation of osteoporosis and the risk of secondary fractures in postmenopausal 55-60 years old patients with type-2 diabetes mellitus

Oğuzhan Aksu, Diğdem Aydın Yılmaz

Gönderilme tarihi:27.03.2020

Kabul tarihi:08.06.2020

Özet

Amaç: Diabetes mellitus insulin sekresyonu, insulin etkisi veya her ikisinde olan bozukluktan kaynaklanan bir metabolik hastalıktır. Tip 2 DM hastalarda KMD değerlerinden bağımsız olarak kırık riskinde artış olduğunu gösteren meta analizler mevcuttur. Tip 2 DM hücrel ve ekstrasellüler matriks bozukluklarını tetikleyerek kemik dansitesi, kalitesini ve direncini olumsuz yönde etkiler. Tip 2 DM'de insulin direnci osteoblast aktivitesini ve proliferasyonunu bozar, osteoklast aktivitesini ise öne çıkarır bu şekilde remodellingde dengesizliğe neden olur. Hiperglisemi hücrel düzeyde bozukluğa neden olarak osteoblast disfonksiyonuna zemin hazırlar. Anormal kollajen sentezi, aberan kollajen yapısı ve dizilimi ikincil olarak advanced glycation end products (AGEs) oluşumu ile sonuçlanıp ekstrasellüler matriks bozukluğuna neden olur. Hiperglisemi ve AGEs yüksek KMD'sine rağmen kemik gücünde azalmaya neden olur. Hipergliseminin indüklediği insulin direnci osteoblast ve osteoklast işlev bozukluğuna yol açar. Diyabette kemik fragilitesindeki artış pentosidin ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda postmenopozal Tip 2 DM hastalarda kontrol grubuna göre diyabete bağlı olarak artmış kırık riskini ortaya koymak için WHO FRAX ölçeğini kullanarak hesapladığımız kırık riski yüzdesi ile kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin düzeylerinin ilişkisini göstermeyi planladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 55-65 yaş arası 80 postmenopozal kadın alındı. 50 kişi Tip 2 DM grubuna ve 30 kişi (DM olmayan) kontrol grubuna alındı. Çalışmaya sekonder osteoporoz nedenlerine sahip hastalar alınmadı.

Bulgular: Diyabetik ve kontrol grubu arasında kırık riski yüzdeleri ve kemik turnover belirteçleri, pentosidin, sclerostin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca kırık riski yüzdesi, KMD değerleri ile serumda bakılan belirteçler arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda osteoporozla bağlı kırık riskini değerlendirmede KMD yetersiz olup, kandaki belirteçlerden faydalanılması ve FRAX'a entegre edilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, diyabet, kırık riski.

Aksu O, Yılmaz DA. Postmenopozal Tip-2 diyabetes mellitus'lu hastalarda osteoporozla bağlı kırık riskinin ve kemik Turnoveri'nin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:593-604.

Abstract

Purpose: Diabetes mellitus is an effective metabolic disease caused by disorder in insulin secretion, insulin effect, or both. There are meta-analyses showing that there is an increase in the risk of fracture in type 2 DM patients regardless of their BMD values. Type 2 DM triggers cellular and extracellular matrix disorders, negatively affecting bone density, quality and resistance. In type 2 DM, insulin resistance disrupts osteoblast activity and proliferation, emphasizes osteoclast activity, thereby causing an imbalance in remodeling. Hyperglycemia prepares the ground for osteoblast dysfunction by causing cellular impairment. Abnormal collagen synthesis, aberrant collagen structure and sequencing result in secondary glycation end products (AGEs) formation and this causes extracellular matrix disorder. Hyperglycemia and AGEs cause a decrease in bone strength despite high BMD. Insulin resistance induced by hyperglycaemia leads to osteoblast and osteoclast dysfunction. The increase in bone fragility in diabetes has been associated with pentosidine. In our study, to reveal the risk of increased fracture due to diabetes in postmenopausal Type 2 DM patients compared to the control group, we planned to show the relationship between the percentage of fracture risk calculated using the WHO FRAX scale and bone turnover markers, sclerostin and pentosidine levels.

Material and methods: In total, 80 postmenopausal women between ages 55-65 were included to this study. 50 patients with type 2 DM for DM group and 30 patients were chosen for control group. Patients who have secondary osteoporosis were excluded.

Results: As a result of study there was no significant difference between with diabetics and control group as following parameters: Bone turnover markers, pentosidin and sclerostin levels and fracture risk percentages.

Oğuzhan Aksu, Uzm. Dr. Aydın Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Aydın, Türkiye, e-posta: droaksu@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4666-7129) (Sorumlu Yazar)

Diğdem Aydın Yılmaz, Uzm. Dr. Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye, e-posta: drdidem.aydin@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-7981-8045)

Conclusion: In diabetic patients, KMD is insufficient to evaluate the risk of fracture due to osteoporosis and new studies are needed to use tokens in the blood and integrate into THE FRAX.

Key words: Osteoporosis, diabetes, fracture risk.

Aksu O, Yılmaz DA. Evaluation of osteoporosis and the risk of secondary fractures in postmenopausal 55-60 years old patients with type-2 diabetes mellitus. Pam Med J 2020;13:593-604.

Giriş

Osteoporoz (OP) sık görülen metabolik kemik hastalığı olup 80 yaş üzeri kadınlarda %70 oranında görülür. Özellikle kalça ve omurga kırıkları artmış mortalite, morbidite ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır [1]. Postmenopozal OP Tip 1 ve senil OP ise Tip 2 olarak tanımlanmıştır [2, 3]. Kırık oluşmasında risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, düşük beden kitle indeksi (BKİ), önceki kırık öyküsü, ailede kalça kırığı öyküsü, glukokortikoid kullanımı, sigara, alkol kullanımı gibi nedenler gösterilmiştir [4]. KMD ölçümü halen kırık riskini en iyi gösteren parametredir. Fracture assessment tool (FRAX) ülkeye özgü FRAX hesaplama aracı ile kırık riski yüzdesi vermektedir. FRAX klinik risk faktörleri, yaş, BKİ ve KMD değerleri ile hesaplanan bir yüzde değeri vermektedir [5].

Tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında diyabeti olmayanlara göre hem kalça hem de vertebrada %3 oranında artmış KMD değerleri saptanmıştır. KMD'deki bu artış BKİ ve yaş gibi karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesinden sonra da anlamlılığını kaybetmemiştir. Ancak kırık riskinin KMD değerlerinden bağımsız olarak Tip 2 DM' de artmış olarak saptandığı meta analizler mevcuttur [5, 6]. DM'de osteoporotik fraktür riskini artıran mekanizmalar; negatif kalsiyum dengesine yol açan artmış üriner kalsiyum ekskresyonu ve azalmış kalsiyum emilimi, bozulmuş renal fonksiyon, vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler, kollajende artmış glikozilasyon son ürünleri (AGEs) ve mikroangiopatidir [7, 8]. AGEs osteoklastik aktiviteyi artırır [9]. AGEs'nin osteoblastlarda matür kemik oluşumunu düzenleyen osteokalsin ve Tip 1 kollajen sentezi üzerine negatif etkili olduğu görülmüş [10] ve postmenopozal Tip 2 DM'li hastalarda vertebra fraktür riski ile pentosidin düzeylerinin ilişkisi gösterilmiştir [11].

Sclerostin osteositlerden salınan SOST gen ürünü ve monomerik bir glikoproteindir. Osteoblastlardaki reseptörüne bağlanarak Wnt

sinyalizasyonu inhibe eder [12, 13]. Wnt sinyali ile osteoblastik kemik oluşumu düzenlenmektedir [14]. Bu yolakta inhibisyon kemik dokuda frajiliteye neden olmaktadır. Osteoporotik olan Tip 2 DM hastalarda sclerostin düzeyleri yüksek bulunmuştur [15, 16].

Çalışmamızda postmenopozal Tip 2 DM hastalarda kontrol grubuna göre diyabete bağlı olarak artmış kırık riskini ortaya koymak için, KMD skoru ve kemik belirteçleri kullanılarak diyabetin kemik kalitesine olan etkisini ve kırık riskini artırdığını ileri tekniklere gerek kalmadan değerlendirilmesinin önemini vurgulamak istedik.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya polikliniğine başvuran 55-65 yaş arası 80 postmenopozal kadın hasta alındı. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı ve her hasta çalışma öncesi izin formunu imzaladı ve gönüllü olarak çalışmaya katıldı.

Diyabetik gruba, AKŞ \geq 126 mg/dl, OGTT ile 2. saat \geq 200 mg/dl, HbA1c \geq 6,5 kriterlerini karşılayarak tanı almış, en az 1 yıldır takipli 50 hasta alındı, kontrol grubu için ise diyabetik olmayan 30 kişi alındı. Elli beş ve altmış beş yaş aralığında hastalar, ilk olarak menopoz tanılarının doğrulanması açısından incelendi. En az bir yıldır amenoresi olan hastalar postmenopozal olarak kabul edildi.

Çalışmaya glukokortikoid, bifosfonat, diğer antirezoptif ajanlar, hormon replasmanı, antikoagülan ve anti epileptik kullananlar dâhil edilmedi.

Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı, ileri karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği (kreatinin $>$ 1,4 mg/dl), malignite, romatoid artrit, renal replasman tedavisi almış olanlar çalışma dışı bırakıldı.

KMD ölçümü DEXA yöntemi ile (GE Lunar Prodigy) lumbal vertebra ve sol femur boyun bölgesinden yapıldı. L2-L4 vertebra ve femur boyun KMD'si g/cm² ve T skoru olarak ölçüldü. Hastaların, geçmiş kırık öyküsü, hastalıkları, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları, ailede kırık öyküsü sorgulandı. Yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ, femur boyun KMD g/cm² ve anamnez bilgileri kullanılarak WHO tarafından kabul edilen www.shef.ac.uk/FRAX/tool, FRAXTURK Türkiye versiyonu ile 10 yıllık kalça ve major kırık riski hesaplandı. Serum örneklerinde; açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1C, kreatinin, alanin transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), kalsiyum, magnezyum, fosfor, D vitamini, TSH ve PTH ölçüldü. Procollagen type 1 N terminal propeptid (PINP), C terminal telopeptid (CTX), pentosidin, sclerostin ELISA kitleri ile çalışıldı. Biyokimyasal parametreler Beckman Coulter AU5800, JAPAN cihazında spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. TSH Beckman Coulter Unicel DXI 800, USA cihazında chemiluminesence immunoassay yöntemi ile PTH Roche Cobas E601, Tokyo, JAPAN cihazı ile electrochemiluminesence immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

PINP, CTX, pentosidin ve sclerostin düzeyleri, dondurulmuş serum örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra her biri ayrı ticari kitler (Cloud Clone Corp. Enzyme-linked immunosorbent assay kit, Houston, USA Precoated plate) ile competitive inhibition enzyme immunoassay tekniği (ELx 50 Biotek instrument ile yıkama) (Orgaron Teknika Microwell system cihazı ile okuma) kullanılarak

İstatistikle için veri analizinde IBM SPSS Statistics 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Tüm parametreler için tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu. Aritmetik ortalama (mean) ve standart deviasyonlar hesaplandı. Ek hastalıklar arasındaki ilişki Pearson chi-square testi çapraz tablo ile değerlendirildi.

Normalite testi olarak Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Kolmogorov Smirnov testine göre dağılımı normal olmayan verileri değerlendirmek için Mann-Whitney U testi, normal dağılımlı veriler için t-test kullanıldı. Tüm parametreler için bağımsız örneklem testi yapıldı.

Kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin düzeylerinin, osteoporotik kırık riski yüzdeleri ve kemik dansitometrik ölçümleri üzerine etkisini değerlendirmek için Pearson korelasyon testi, Mann-Whitney testi, regresyon analizi ve bağımsız örneklem testi kullanıldı. Bu korelasyon testleri diyabetik grup ve HbA1c %7 den düşük ve yüksek olan alt gruplar için yinelenildi. İstatiksel anlamlılık için p değeri < 0,05 kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza aldığımız 80 hastanın tanımlayıcı demografik biyokimyasal, hormonal ve kemik turnover değerleri ile kemik kırık riskleri Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Her iki grup için yine ayrı ayrı tanımlayıcı analizler yapıldı. DM grubunda DM süresi 7.08±3.98 yıl, açlık kan şekeri 205,88±103 mg/dl, HbA1c 7,87±1,70 olarak hesaplandı. D vitamini diyabetik grupta 11,96±13,26 kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü.

DM grubu ve kontrol grubu için bağımsız örneklem testi uygulandı (Tablo 3 ve 4). Procollagen type 1 N terminal propeptid (PINP), Mg, vitamin D için p<0,05 olup diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyabetik ve kontrol grubu için ayrı ayrı kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin ile kırık riski yüzdesi, T skoru, KMD korelasyonu araştırmak için pearson korelasyon testi yapıldı. Kontrol grubunda *Pentosidin* ile majör osteoporotik kırık riski yüzdesi ile p değeri 0,012. Kalça kırık riski yüzdesi ile KMD, T skoru ve majör osteoporotik kırık riski yüzdesi arasındaki p değeri 0,00 hesapladı. Diyabetik grupta *Pentosidin* ile PINP arasındaki p değeri 0,048, *CTX* ile PINP arasındaki p değeri 0,017 korelasyon saptandı. Ek hastalıklar arasındaki ilişki Pearson chi-square testi ile değerlendirildi (Tablo 5). Ki kare: 9,608, p:0,048, hipertansiyon diyabetik grupta 11 kişide kontrol grubunda 4 kişide görülmüş olması diyabetin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri düşünüldüğünde anlamlı kabul edilebilir. DM ve ek hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 1. Tüm hastalarda demografik özellikler, biyokimyasal ve hormonal parametreler

	Mean±SD	minimum	maximum
Yaş (yıl)	59,85±3,31	55,0	65,0
Boy (cm)	158,13±5,42	145,0	170,0
Vücut ağırlığı (kg)	76,78±13,57	54,0	120,0
Beden kitle indeksi (kg/cm ²)	31,27±5,53	22,3	53,3
Diyabet süresi (yıl)	4,43±4,66	0,0	15,0
Menopoz süresi (yıl)	11,76±4,71	0,0	25,0
AKŞ (mg/dl)	166,58±96,5	52,0	543,0
Kreatinin (mg/dl)	0,87±0,17	,6	1,3
HbA1c (%)	6,99±1,77	4,9	12,8
AST (U/L)	25,58±17,02	13,0	164,0
ALT (U/L)	24,35±33,04	7,0	305,0
ALP (U/L)	81,89±37,89	30,0	364,0
Kalsiyum (mg/dl)	9,44±0,45	8,0	10,4
Fosfor (mg/dl)	3,71±0,53	3,0	5,0
Magnezyum (mg/dl)	1,94±0,17	1,6	2,4
PTH (pmol/ml)	53,80±24,53	17,6	145,0
TSH (uU/ml)	2,07±2,52	,0	19,7
D Vitamini (ng/ml)	14,74±14,54	3,0	70,0

Tablo 2. Tüm hastalarda KMD değerleri, CTX, PINP, pentosidin ve sclerostin belirteçleri ve kırık riski yüzdeleri (FRAX)

	Mean ± SD	minimum	maximum
Sclerostin (ng/ml)	0,33±0,41	,1	3,5
PINP (pg/ml)	46,54±52,31	8,7	291,8
Pentosidin (ng/ml)	4,19±0,45	3,2	5,1
CTX (pg/ml)	475,05±264,15	5,0	1257,1
T SKORU (kalça SD)	-1,17±1,12	-6,0	,7
BMD (g/cm ²) (kalça)	0,88±0,16	,2	1,2
Kalça kırık riski % (FRAX)	1,27±5,34	0,0	48,0
Majör osteoporotik kırık riski % (FRAX)	5,32±6,36	,9	54,0

CTX: C terminal telopeptid

PINP: Procollagen type 1 N terminal propeptid

FRAX: Fracture assesment tool

BMD: Bone Mineral Density

Tablo 3. Diyabetik ve kontrol grubun demografik özellikler, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	DM (-) n=30 Mean±SD	DM (+) n=50 Mean±SD	p
Yaş (yıl)	59,47±3,57	60,08±3,16	0,426
Boy (cm)	158,13±5,12	158,12±5,64	0,992
Vücut ağırlığı (kg)	74,95±12,72	77,88±14,07	0,353
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	31,33±4,77	31,23±5,99	0,939
Diyabet Süresi (yıl)	0,00	7,08±3,98	0,00
Menopoz süresi (yıl)	11,17±4,38	12,12±4,90	0,384
AKŞ (mg/dl)	101,40±20,8	205,68±103	0,00
Kreatinin (mg/dl)	0,85±0,1	0,88±0,20	0,380
HBA1C %	5,53±0,3	7,87±1,70	0,00
AST (U/L)	29,37±25,94	23,30±7,40	0,124
ALT (U/L)	30,13±52,46	20,88±9,91	0,227
ALP (U/L)	88,87±54,39	77,70±22,71	0,204
Kalsiyum (mg/dl)	9,47±0,4	9,42±0,45	0,609
Fosfor (mg/dl)	3,77±0,5	3,68±0,55	0,484
Magnezyum	2,05±0,15	1,87±0,16	0,00
PTH (pmol/ml)	51,73±20,03	55,04±26,98	0,563
TSH (uIU/ml)	2,37±2,08	1,88±2,75	0,398
D vitamini (ng/ml)	19,37±15,61	11,96±13,26	0,027

Tablo 4. Diyabetik ve kontrol grubun kemik turnover belirteçleri, pentosidin, sclerostin düzeyleri, KMD ve kırık riski yüzdeleri açısından değerlendirilmesi

	DM (-) n=30 Mean±SD	DM (+) n=50 Mean±SD	p
PINP (pg/ml)	63,35±81,06	36,45±15,70	0,025
CTX (pg/ml)	529,74±285,27	442,24±247,7	0,153
Pentosidin (ng/ml)	4,29±0,43	4,12±0,45	0,112
Sclerostin (ng/ml)	0,24±0,05	0,38±0,50	0,153
TSKORU (kalça SD)	-1,18±0,93	-1,17±1,2	0,924
BMD (g/cm ²)	0,87±0,13	0,88±0,17	0,801
Kalça kırık riski % FRAX	0,80±0,96	1,56±6,73	0,540
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	4,43±1,96	5,85±7,89	0,338

Tablo 5. Ek hastalıklar açısından dağılım ve frekans

		Frekans	%
Non DM	Ek has. yok	19	63,3
	Hipertansiyon	4	13,3
	Hiperlidemi	1	3,3
	Hipotiroidi	5	16,7
	Koroner arter hast.	1	3,3
DM	Ek has. yok	35	70
	Hipertansiyon	11	22
	Hiperlidemi	3	6
	Koroner arter hast.	1	2

Tablo 6. Diyabetik ve kontrol grubun ilaç kullanım tablosu

	DM (+) n= 50	DM (--) n=30
OAD kullanan	17 (%34)	--
İnsülin	11 (%22)	--
LT4	--	6 (%7,5)
RAS Blok	8 (%16)	4 (%13,3)
Diüretik	7 (%14)	--
Ca kanal Blok	3 (%6)	3 (%10)
Beta Blok	3 (%6)	1 (%3,3)

Diyabetik grupta HbA1C <7 ve ≥7 olan iki grup için kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin ile kalça kırık ve majör osteoporotik kırık riski yüzdesi ile korelasyonu bağımsız T-test (Tablo 7) ile araştırıldı. Bağımsız T test ile yine iki grup arasında belirteçlerin kıyaslanması ile anlamlı *p* değeri (*p*>0,005) saptanmadı.

HbA1c <7, HbA1c ≥7 diyabetik grupta pentosidin, sclerostin, CTX, PINP, DM süresi, KMD değeri, T skoru, majör osteoporotik ve kalça kırık riski yüzdesi için lineer, logaritmik

olarak anlamlılık ve yüzde olarak tahmin edilebilirlik araştırıldı. Tahmin edilebilirlik çok zayıf olup lineer bir ilişki saptanmadı. Her iki grupta CTX, PINP, pentosidin, sclerostin, KMD değerleri arasında korelasyon testi (Tablo-8), diyabetik grupta KMD değerleri ve kırık riski yüzdelere, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi (Tablo 9) ve kontrol grubunda KMD değerleri ve kırık riski yüzdelere, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi (Tablo 10) gösterilmiştir.

Tablo 7. Diyabetik grupta HbA1c'e göre kırık riski ve kemik turnover belirteçleri ile T-test

	HbA1c <7 Mean±SD n=17	HbA1c ≥7 Mean±SD n=33	p
BMD (g/cm ²)	,93±0,13	86±0,19	,109
Kalça kırık riski % FRAX	50±0,53	2,10±8,26,	,277
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	4,13±1,31	6,73±9,6	,136
Sclerostin (ng/ml)	,31±0,20	,40±0,60	,410
PINP (pg/ml)	36,82±15	36,26±16,27	,904
Pentosidin (ng/ml)	4,08±0,50	4,14±0,42	,665
CTX (pg/ml)	414,78±224,7	456,39±261,1	,561

Tablo 8. Her iki grupta CTX, PINP, pentosidin, sclerostin, KMD değerleri arasında korelasyon testi

		Sclerostin (ng/ml)	PINP (pg/m)	Pentosidin (ng/ml)	CTX (Pg/ml)	TSKOR (Kalça SD)	BMD g/cm²	Kalça Kırık riski %
PINP (pg/ml)	R	-,069						
	P	,549						
Pentosidin (ng/ml)	R	,025	,275*					
	P	,830	,013					
CTX (pg/ml)	R	-,144	,287**	,118				
	P	,213	,010	,295				
T SKORU (Kalça SD)	R	,016	,039	,178	,006			
	P	,890	,732	,115	,955			
BMD g/cm ²	R	,005	,030	,143	,000	,987**		
	P	,963	,794	,206	,997	,000		
Kalça kırık riski % FRAX	R	-,034	,017	-,054	-,027	-,585**	-,576**	
	P	,770	,882	,636	,812	,000	,000	
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	R	,012	-,019	-,105	-,035	-,746**	-,734**	,903**
	P	,919	,865	,356	,761	,000	,000	,000

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

Tablo 9. Diyabetik grupta KMD değerleri ve kırık riski yüzdelerinin, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi

DM grup n:50		Sclerostin (ng/ml)	PINP (pg/ml)	Pentosidin (ng/ml)	CTX (pg/ml)	T SKORU (Kalça SD)	BMD (g/ cm ²)	Kalça kırık riski % FRAX
PINP (pg/ml)	R	-,116						
	P	,426						
Pentosidin (ng/ml)	R	,068	,281*					
	P	,641	,048					
CTX (pg/ml)	R	-,162	,338*	,129				
	P	,266	,017	,371				
TSKORU (Kalça SD)	R	,019	-,184	,110	,064			
	P	,894	,200	,447	,661			
BMD (g/cm ²)	R	,003	-,205	,067	,054	,985**		
	P	,982	,154	,643	,711	,000		
Kalça kırık riski % FRAX	R	-,046	,227	-,025	-,030	-,629**	-,619**	
	P	,752	,113	,861	,838	,000	,000	
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	R	-,003	,173	-,046	-,038	-,799**	-,787**	,907**
	P	,982	,231	,752	,794	,000	,000	,000

Tablo 10. Kontrol grubunda KMD değerleri ve kırık riski yüzdelerinin, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi

Kontrol grup n=30		Sclerostin (ng/ml)	PINP (ng/ml)	Pentosidin (ng/ml)	CTX (Pg/ml)	T skoru (Kalça SD)	BMD (g/ cm ²)	Kalça kırık riski % (FRAX)
PINP (pg/ml)	R	,019						
	P	,925						
Pentosidin (ng/ml)	R	-,036	,323					
	P	,854	,082					
CTX (Pg/ml)	R	,018	,306	,037				
	P	,928	,100	,845				
T SKORU (Kalça SD)	R	-,034	,164	,349	-,102			
	P	,864	,388	,059	,592			
BMD (g/cm ²)	R	-,028	,169	,349	-,093	,994**		
	P	,887	,372	,059	,625	,000		
Kalça kırık riski % FRAX	R	,013	-,185	-,334	,083	-,851**	-,847**	
	P	,948	,328	,071	,664	,000	,000	
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	R	-,122	-,182	-,452*	,084	-,768**	-,763**	,836**
	P	,536	,335	,012	,658	,000	,000	,000

Tartışma

Polikliniğe başvuran 55-65 yaş arası postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada diyabetin osteoporotik kırık riski üzerine etkisini araştırmak ve kemik turnover belirteçleri (CTX, PINP), pentosidin, sclerostinin FRAXTURK ölçeği ile elde ettiğimiz kırık riskiyle korelasyonunu göstermeyi hedefledik. Çalışmada diyabetik grup ile kontrol grubu arasında KMD değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik grupta KMD $0,88 \pm 0,17$ g/cm², kontrol grupta $0,87 \pm 0,13$ g/cm² olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. Procollagen type 1 N terminal propeptid (PINP), Mg, vitamin D diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Birçok farklı çalışmada benzer şekilde Tip 2 DM'de KMD değerleri artmış, azalmış ya da normal sınırlarda bulunmuştur [17, 18]. Çalışmamızda FRAXTURK algoritmi kullanılarak kalça kırık riski ve major osteoporotik kırık riski yüzdesi diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan kontrollü prospektif bir çalışmada 63 kişi Tip 2 DM ve 63 kişi kontrol (sağlıklı) grubu olmak üzere 126 kişi KMD açısından değerlendirilmiş, hastalık süreci, alınan ilaçlar ve KMD arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Yamaguchi ve Sugimoto hazırladıkları derlemede Tip 2 DM'li hastalarda OP yalnızca KMD değerleri üzerinden değerlendirildiğinde kırık riski tahmininde bazı vakaların atlanabileceğini göstermişlerdir. Klinisyenler, detaylı anamnez ve vertebra X ray değerlendirmesinin kırık riskini ortaya koymada önemini dikkate almalıdır. Pentosidin, endojen sekretuar advanced glycation end products (esRAGE), IGF-1 gibi biyokimyasal belirteçlerin kırık riskini belirlemede uygunluğunu belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç olup, WHO FRAX algoritminin kullanılmasının KMD'ye göre Tip 2 DM hastalarda yeni kırık oluşum riskini belirlemede daha kullanışlı olduğu sonucuna varmışlardır [19].

Schwartz ve ark. [6] üç prospektif gözlemsel çalışmayı inceleyerek Tip 2 DM'li hastalarda hem femur boyun KMD T skoru hemde FRAX skorunun fraktür riski ile ilişkili olduğu sonucuna

varmışlardır. Yüksek KMD skoruna paradoks olarak artmış fraktür riski nedeni ile klinik olarak fraktür riskini ortaya koymada FRAX skorunun daha kullanışlı olduğunu saptamışlardır. Ancak FRAX algoritmi Tip 2 DM'i risk faktörü olarak içermemesi nedeni ile diyabetiklerde risk belirlemede kullanımında tahmin dışı vakalar olabileceğini düşündürmektedir [20].

Sahota ve ark. [21] D vitamini eksikliğinde kemik turnover belirteçleri ve kemik kaybında artışı göstermek için yaptıkları çalışmada 119 yaşlı kadın yedi ay boyunca takip edilmiş ve PTH ile D vitamini arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Vitamin D eksikliği %26,9 oranında görülüp bu grupta kemik turnover belirteçlerinde anlamlı artış ve kalça KMD'de anlamlı azalma saptamışlardır. Benzer şekilde çalışmamızda D vitamini düzeyleri diyabetik grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

Diaz ve ark. [22] 110 postmenopozal Tip 2 DM olan kadını HbA1c düzeylerine göre; optimal, suboptimal ve kötü kontrollü diyabet olarak sınıflandırmışlardır, KMD ve D vitamini ölçülmüşleri yapılmış. Sonuçlar incelendiğinde D vitamini ile diyabet kontrolü ve OP'e bağlı fraktür riski arasında ilişki saptanmamıştır. Kemik turnover belirteçleri, statik veri olan KMD değerleri ile birlikte kemiğin dinamik sürecini belirlemede değerlidir. Kemik turnover belirteçleri gelecekteki kırık riskinin tahmin edilebilirliğini artıran tedavi izlemi için değerli bir göstergedir [23]. Kemik yıkım belirteçleri, kırık riski tahmininde KMD değerlerinden bağımsız olarak da kullanılmıştır. EPISODE çalışması verileri bu iki testin kombinasyonunun çok yüksek kırık riskli kadınları belirlediğini göstermiştir [24].

OP'de kemik yapımını göstermede en hassas belirteç PINP, kemik yıkımını göstermede pyridinyum crosslinks ve CTX en iyi belirteçlerdir [25, 26]. Kemik turnover belirteç düzeyleri ile kırık riski ilişkisini araştıran çalışmalar biraz çelişkili sonuçlar vermiştir. Artmış kırık riskine azalmış, sabit kalmış ya da artmış kemik turnover belirteci düzeylerinin eşlik edebileceği bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık, fraktür tipi, çalışılan popülasyon, en çok da takip süreci ile ilişkilendirilmiştir [7, 24]. Çalışmamızda serum PINP ve CTX düzeyleri ile kalça kırık ve majör osteoporotik kırık riski yüzdesi açısından her iki grupta da anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak diyabetik

grupta PINP ile CTX düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Kırık riski ile korelasyon gösterilememesinin nedenleri olarak çalışmaya alınan kişi sayısı kısıtlılığı, belirteç ve KMD'nin tek ölçümle sınırlı olması, belirteçlerin değişken düzeylere sahip olmaları sayılabilir.

Yapılan son çalışmalarda pentosidin plazma düzeyleri ve kemik fragilitesi ile artmış kemik pentosidin içeriği arasında ilişki kurulmuştur. Postmenopozal Tip 2 DM kadınlarda serum pentosidin düzeyleri ile vertebral fraktür arasında KMD den bağımsız olarak pozitif korelasyon saptanmıştır [27]. Schwartz ve ark. [28] idrar pentosidin düzeyleri ile diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda fraktür riski korelasyonunu saptamak için yaptıkları çalışma sonucunda Tip 2 DM yaşlı hastalarda yüksek idrar pentosidin düzeylerini, vertebra ve vertebra dışı fraktür için risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Kalça kırığı olan ve olmayanlarda farklı mineralizasyon alanlarında pentosidin düzeylerini ortaya koymak için düzenlenen bir çalışma düşük mineralizasyon alanlarında artmış pentosidin formasyonu saptanmasının OP'deki kemik kalitesinde bozulmada önemli rol oynayabileceğini göstermiştir [29]. Yapılan çalışmalar kan ve doku düzeyindeki pentosidin düzeylerinin kısa vadeli glisemik kontrolden etkilenmeyen stabil bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur [27, 30]. Çalışmamızda da diyabetik grup serum pentosidin düzeyleri ile kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan kişi sayısının yetersiz olması gerekçe gösterilebilir. Kırık riski ile anlamlı korelasyon olmamasına 55-65 yaş gibi dar bir aralıkta çalışmış olmamız etken olarak gösterilebilir.

Tip 2 DM li hastalarda yapılmış dört kesitsel çalışmada serum sclerostin düzeylerinde yükseklik ile kemik turnover belirteçleri arasında negatif, KMD ile pozitif korelasyon saptanmıştır [31, 32]. Postmenopozal Tip 2 DM kadınlarda artmış olan serum sclerostin düzeyleri KMD ve kemik turnover belirteçlerinden bağımsız olarak fraktür riskini artırmaktadır [33, 34]. OFELY çalışmasında 64 kadının 6 yıllık takibi sonrası bazal sclerostin düzeyleri ile vertebra dışı fraktür riski arasında ilişki bulunmamıştır [35]. Çalışmamızda diyabetik ve kontrol grubu arasında sclerostin düzeyleri arasında fark bulamadık. Kırık riski ile korelasyon

analizlerimizde ise her hangi bir ilişki ortaya konulamadı

Sonuç olarak; postmenopozal Tip 2 DM hastalarda KMD değerlerinden bağımsız olarak kemiğin mikro mimarisini etkileyen faktörler, pentosidin, sclerostin gibi belirteçlerin artmış düzeyleriyle birlikte kırık riskinin de artmış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada bu belirteçleri ve FRAX algoritmini kullanarak diyabetiklerde artmış kırık riski ile korelasyonlarını göstermeyi hedefledik. Ancak iki grup arasında kırık riski ve belirteç düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı buna ek olarak belirteçlerle kırık riski arasında korelasyon bulunmadı. Diyabetiklerde osteoporozla bağlı kırık riskini yalnızca KMD ile değerlendirmek bazı olası vakaların atlanmasına ve yetersiz tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riskinde artışa neden olabilir. FRAX algoritmine diyabetin ve pentosidin, sclerostin gibi belirteçlerin entegre edilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-475. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.001>
2. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:664-672.
3. Ertungealp E, Seyisoglu H, Erel CT, Senturk LM, Gezer A. Changes in bone mineral density with age, menopausal status and body mass index in Turkish women. *Climacteric* 1999;2:45-51. <https://doi.org/10.3109/13697139909025562>
4. Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-177. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100202>
5. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric* 2015;18:2-9. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1092342>
6. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *Jama* 2011;305:2184-2192. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>

7. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11:2-17. <https://doi.org/10.1007/s001980070002>
8. Dreyer P, Vieira JG. Bone turnover assessment: a good surrogate marker? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:99-105. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200003>
9. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995;46:223-234. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.46.1.223>
10. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJM198805193182007>
11. Shiraki M, Kuroda T, Shiraki Y, Tanaka S, Higuchi T, Saito M. Urinary pentosidine and plasma homocysteine levels at baseline predict future fractures in osteoporosis patients under bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 2011;29:62-70. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0191-2>
12. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199:805-814. <https://doi.org/10.1084/jem.20031454>
13. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003;22:6267-6276. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg599>
14. Hens JR, Wilson KM, Dann P, Chen X, Horowitz MC, Wysolmerski JJ. TOPGAL mice show that the canonical Wnt signaling pathway is active during bone development and growth and is activated by mechanical loading in vitro. *J Bone Miner Res* 2005;20:1103-1113. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050210>
15. Van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, Papapoulos SE. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 2010;163:833-837. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0699>
16. Ziegler R. Diabetes mellitus and bone metabolism. *Horm Metab Res Suppl* 1992;26:90-94.
17. 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)* 2001;44:141-143. <https://doi.org/10.14712/18059694.2019.101>
18. Weinstock RS, Golland RS, Shane E, Clemens TL, Lindsay R, Bilezikian JP. Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 1989;4:97-101. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650040114>
19. Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *BoneKEy Rep* 2012;1:36. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2012.27>
20. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with Type 2 diabetes. *Jama* 2011;305:2184-2192. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
21. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1999;51:217-221. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00764.x>
22. Perez Diaz I, Sebastian Barajas G, Hernandez Flores ZG, Rivera-Moscoco R, Osorio-Landa HK, Flores-Rebollar A. The impact of vitamin D levels on glycemic control and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1365-1372. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0394-4>
23. Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929-942. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.04.001>
24. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-1538. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650111021>
25. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987;2:427-436. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020510>
26. Kraenzlin EM, Seibel MJ. Measurement of biochemical markers of bone resorption. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, eds., *Dynamics of bone and cartilage metabolism*, Academic Press, San Diego, CA, 1999:411-426.
27. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1013-1019. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1270>
28. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2380-2386. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2498>

29. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:986-895. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0087-0>
30. Lapolla A, Reitano R, Baccarin L, Sartore G, Plebani M, Fedele D. Pentosidine plasma levels and relation with metabolic control in diabetic patients. *Horm Metab Res* 2005;37:252-256. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861413>
31. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737-1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2958>
32. García Martín A, Rozas Moreno P, Reyes García R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234-241. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2186>
33. Ardawi MSM, Akhbar DH, AlShaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013;56:355-362. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.06.029>
34. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4030-4037. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2143>
35. Garnero P, Sornay Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 2013;24:489-494. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1978-x>

Etik kurul onayı: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03/12/2014 tarih ve 203 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

O.A. ve D.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini düzenlemiş verileri değerlendirmiş ve makalenin tartışma bölümünü yazmışlardır.