

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YENİ TANI ALAN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA  
METFORMİN TEDAVİSİNİN KEMİK YAPIM VE YIKIM  
BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uz. Dr. Zühal Karaca KARAGÖZ**

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN**

**MALATYA- 2013**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Diyabetes Mellitus .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Tanı ve Sınıflama.....	5
2.1.4. Tanı kriterleri: .....	6
2.1.5. Etyopatogenez.....	8
2.1.6. İnsülin Salınımında Bozukluğa Yol Açan Etyolojik Faktörler.....	9
2.1.6.1. İnsülin salınımında kantitatif bozukluklar .....	9
2.1.6.2. İnsülin salınımında kalitatif bozukluklar .....	9
2.1.6.3. Proinsülin Salınımında Anomaliler .....	10
2.1.6.4. Düşük Doğum Ağırlığı (Thifty-İdareli Fenotip Hipotezi).....	10
2.1.6.5. Glukoz Toksisitesi .....	11
2.1.6.6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid) .....	11
2.1.6.7. Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP).....	11
2.1.6.8. İnkretinler.....	12
2.1.6.9. Lipotoksisite.....	12
2.1.6.10. Genetik Nedenler .....	12
2.1.7. İnsülin Direnci .....	13
2.1.7.1. İnsülin direncinin gelişim dönemleri .....	13
2.1.8. Diyabetes Mellitus Komplikasyonlar .....	15
2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar.....	15
2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar .....	15
2.1.9. Diyabetes mellitus tedavisi .....	15
2.1.9.1. Oral antidiyabetikler (OAD).....	15
2.1.9.2. İnsülin Salgılatıcı (sekretegog) İlaçlar .....	16

2.1.9.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri.....	17
2.1.9.4. İnkretin Bazlı İlaçlar .....	18
2.1.9.5. İnsülin duyarlaştırıcı (sensitizer) ilaçlar .....	19
2.2. KEMİK YAPI .....	22
2.2.1. Kemik Formasyonu, Remodeling ve Aktivasyonu.....	23
2.2.2. Osteoklastlar .....	24
2.2.3. Osteoblastlar .....	24
2.2.4. Kalsiyum Fizyolojisi.....	25
2.2.5. Fosfor Fizyolojisi.....	25
2.2.6. Kalsiyumun Hormonal Regülasyonu.....	26
2.2.6.1. Parathormon.....	26
2.2.6.2. D Vitamini .....	26
2.2.6.3. Kalsitonin.....	27
2.2.7. Kemik Yapım Parametreleri .....	28
2.2.7.1. Kemik Alkalin Fosfataz .....	28
2.2.7.2. Osteokalsin.....	28
2.2.7.3. Prokollajen 1 Peptidleri .....	29
2.2.8.1. Açlık İdrar Kalsiyumu, Hidroksiprolin, Hidroksilizin Glikozidleri .....	30
2.2.8.2. Tartarata Dirençli Asit Fosfataz (TRAP).....	31
2.2.8.3. Kollajen Piridinyum Çapraz Bağları.....	31
2.2.8.4. Tip I Kollajen N ve C-Telopeptid (NTX-1, CTX-1) .....	32
2.2.9. Diyabet ve Kemik Metabolizması .....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>35</b>
3.1. Hasta Grubu .....	35
3.2. Çalışma Protokolü.....	35
3.3. İstatistikler .....	36
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>52</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>53</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>54</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Asemptomik Hastalarda Diyabet Tarama Kriterleri.....	6
<b>Tablo 2.2.</b> ADA (American Diyabet Derneği) Etyolojik Ağırlıklı Sınıflandırma.....	8
<b>Tablo 2.3.</b> Sülfonürelere Kontrendikasyonları.....	17
<b>Tablo 4.1.</b> Biyokimyasal Parametrelerin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi.....	38
<b>Tablo 4.2.</b> Kemik Yapım ve Yıkım Parametrelerin Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi.....	38
<b>Tablo 4.3.</b> Kemik Yapım ve Yıkım Parametrelerinin Cinsiyete Göre Tedavi Öncesi ve Tedavisi Sonrası Değerlendirilmesi.....	40
<b>Tablo 4.4.</b> CTX ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon.....	42
<b>Tablo 4.4.</b> Osteokalsin İle Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon.....	43

## GRAFİKLER LİSTESİ

<b>Grafik 4.1.</b> CTX'in Tedavi Öncesi ve Tedavisi Sonrası Değişimi.....	39
<b>Grafik 4.2.</b> Osteokalsinin Tedavi Öncesi ve Tedavisi Sonrası Değişimi.....	39
<b>Grafik 4.3.</b> Kadın ve Erkek Olgularda CTX'in Tedavi Öncesi Ve Tedavisi Sonrası Değişimi.....	41
<b>Grafik 4.3.</b> Kadın ve Erkek Olgularda Osteokalsinin Tedavi Öncesi ve Tedavisi Sonrası Değişimi.....	41

## KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
OP	: Osteoporoz
SHGB	: Seks hormon bağlayıcı Globulin
KAH	: Koroner arter hastalığı
DN	: Diyabetik nefropati
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ADA	: Amerika Diyabet Derneği
LADA	: Latent Otoimmün Diyabetli Erişkinİ
MODY	: Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti
IDDM	: insüline bağlı tip1 diyabetes mellitus
NIDDM	: İnsüline bağlı olmayan tip2 diyabetes mellitus
CGRP	: Calcitonin gene related peptid
OAD	: Oral antidiabetikler
EMA	: Avrupa İlaç Kurumu
GLP-1A	: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri
DPP4-İ	: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri
TZD	: Tiazolidinedion
DBP	: Spesifik vitamin D bağlayıcı proteini
BAP	: Bone alkalen fosfataz
PICP	: Tip 1 C terminal peptidleri
PINP	: Tip1 N terminal peptidlerine
GHYL	: Glukozil-galaktozil-hidroksilizin
GHYL	: Galaktozilhidroksilizin
TRAP	: Tartarata Dirençli Asit fosfataz

PYD	: Piridinolin
DPD	: Deoksiiridinolin
SÜ	: Sulfonüreler
OAD	: Oral antidiyabetikler
IGF-1	: İnsülin growth faktör-1
AGE	: Glikolizin son ürünlerin
RAGE	: Glikolizin son ürünlerin reseptörü
RANKL	: Reseptor aktivatör nucleer factor K-B Ligand
GLUT	: Glukoz taşıma proteinleri
KMD	: Kemik mineral dansitesi
FFA	: Serbest yağ asitleri
DN	: Diyabetik nöropati
DN	: Diyabetik nefropati
DR	: Diyabetik retinopati
CTX	: İnsan C-telopeptide of tip I kollagen
NTX	: Tip 1 kollagen amino terminal capraz bağ telopeptidi
PTH	: Parathormon
A1C	: Hemoglobin A1C
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
AKŞ	: Açlık kan şekeri
TKŞ	: Tokluk kan şekeri
1,25(OH)2D	: 1,25 Dihidroksi D vitamini,

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

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 (1, 2).

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir. Özellikle ayak iskeletinde görülen lokalize kemik değişiklikleri anjiopatik ve nöropatik değişikliklerin birlikteliğiyle ilişkili olmakla birlikte, diyabetik osteopeni olarak isimlendirilen kemik hastalığının olup olmadığı ve diyabetin klinik bulgularıyla ilişkisi halen belirsizdir. Diyabet ve osteopeni arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır (1).

Tip 1 ve Tip 2 DM'a yol açan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin tek bir patogenetik olayın sonucu olmadığı, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin farklı klinik tablolarda ortaya çıkabilen multifaktöriyel bir olay olduğu netlik kazanmıştır (3).

Diyabetik osteopeni patogenezinde yer alan faktörler; hiperglisemik durum, böbreklerden kalsiyum-fosfat kaybı, insülin benzeri büyüme faktörlerin (IGF-1) etkisinde azalma, glikozilasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumu, nöropati ve nefropati gibi komplikasyonlar, D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler ve osteoblast



işlevlerinde azalma olarak sıralanmaktadır. Osteoblastik defisitinin diyabetik osteopeni oluşumunda major bir rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Kronik hipergliseminin osteoblast proliferasyonunu ve osteoblastların parathormon (PTH) ile 1-25 dihidroksi D vitamini (1-25 (OH)<sub>2</sub> D)'ne cevabını baskıladığı ve D vitamini verildikten sonra serum osteokalsin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (4).

Ayrıca Tip 2 DM'ta insülin direncine sekonder olarak gelişen hiperinsülinizmin kemikler üzerinde mitojenik ve anabolik etkisi vardır. Hiperinsülinizm varlığında seks hormonları bağlayıcı globulin (SHBG) azalır. Kadınlarda östradiol, erkeklerde total testosteronun düşmesinin her iki cinstе yaşa bağlı kemik kaybını arttırdığı saptanmıştır (4).

Diyabet ve kemik ile ilişkili yapılan çalışmalarda iyi glisemik kontrol, diyabetik olguları kemik kaybından koruyabilmektedir (5). Kötü glisemik kontrol ise yeterli kemik yapımı olmadan kemik yıkımına yol açabildiği gösterilmiştir (6). Ayrıca hastalarda kemik kalitesinin kötüleşmesine, sık yaralanmalara ve düşmelerin sonucunda kırık riskinde artışa neden olabileceği öne sürülmüştür. Diyabetik bayanlarda kırık riskinde daha fazla artış olduğunu saptanmıştır(6).

Bu çalışmada yeni tip 2 diyabetli hastalarda metformin tedavisinin kemik yapım ve yıkım parametreleri üzerine olan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diyabetes Mellitus**

#### **2.1.1. Tanım**

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (7).

Diyabetik hastaların çoğu etyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Tip1 diyabet otoimmün (% 80–90) veya bilinmeyen (% 10- 20) bir nedenle, pankreas beta hücrelerindeki yıkım sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır.

Tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir (7). Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklik oluşmaktadır. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise uzun vadede gelişen küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarına neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (8,9).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

DM, batı toplumlarının yaklaşık %3-5'inde görülmekte olup, hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran %1 civarında iken, Avustralya'daki Aborjinlerde, Amerika'daki Pima Kızılderililerde %20–45 arasında bulunabilmektedir (10). Değişik toplumdaki bu farklı prevalans oranlarının nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988–1994 arası) % 5.1'inin diyabetik olduğu bulunmuştur (11). Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı %7.8'dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir (12).

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glukozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama %1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEPI) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir (13).

Ocak-haziran 2010 tarihleri arasında 15 il’de 540 merkezde TURDEP II çalışması yapılmıştır. Çalışmaya bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilen 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile bitirilmiştir. TURDEP II’ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. TURDEPI’in aksine kentsel diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diyabet sıklığı erkeklerde daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu’da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu’da ise %18.2 ile en fazladır. TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10’u diyabet tanısı aldığı saptanmıştır. Diyabet oranları Bursa ve Malatya’da %20’nin üzerinde; Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya’da ise %15’in üzerindedir

### **2.1.3. Tanı ve Sınıflama**

DM, kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tedavisi ömür boyu sürdüğü için, kesin tanıdan emin olmak gerekmektedir. Herhangi bir enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir.

Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukoza (IFG) prediyabet olarak tanımlanmaktadır (14).

Açlık plazma glukozu <100 mg/dL (5.6 mmol/L) ise normal açlık glukozu; 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) bozulmuş açlık glukozu; açlık plazma glukozu  $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) ise diyabetes mellitus olarak kabul edilir.

75 gr OGTT (oral glukoz tolerans testi): 2. saat plazma glukozu <140 mg/dL (7.8 mmol/L) ise normal ; 140–199 mg/dL (7.8–11.1 mmol/L) ise bozulmuş glukoz toleransı ;  $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) ise diyabet mellitus’dur. Diyabet açısından yüksek risk taşıyanların tarama kriterleri aşağıda (Tablo 2.1) gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Asemptomatik Hastalarda Diyabet Tarama Kriterleri

Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
İri bebek doğuran veya daha önce gestasyonel diyabet (GMD) tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq$ 140/90 mmHg)
Dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq$ 35 mg/dl veya trigliserid $\geq$ 250 mg/dl)
Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
İnsülin direnci ile ilgili hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum tartılı doğan kişiler
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar
Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler

#### 2.1.4. Tanı kriterleri:

- Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında, rastgele plazma glukozunun 200 mg/dL ve üstünde olması.
- Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dL ve üzerinde olması.

- Standart 75 gram glukoz ile yapılan OGTT sonrası, 2. saat değerinin 200 mg/dL ve üzerinde olması.
- A1C'nin % 6.5 ve üzerinde olması

Yukarıdaki 4 kriterden biriyle tanı konulabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu 4 kriterden biriyle tanı doğrulanmalıdır (15).

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla, sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya insülin salgılanmasında bozulmaya neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır.

İnsüline bağımlı DM ve insülinden bağımsız DM olmak üzere iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen sınıflama, hastalığın hem patogenezine göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize edilmiştir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır.

Bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogenezine ait bilgilerin artması ile, 1997 yılında ADA tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması Tablo 2.2'de özetlenmiştir (14).

**Tablo 2.2.** ADA (Amerikan Diyabet Derneği) Etyolojik Ağırlıklı Sınıflama

<b>I.</b> Tip 1 diyabetes (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği) <ul style="list-style-type: none"><li>➤ İmmunolojik</li><li>➤ İdiopatik</li></ul>
<b>II.</b> Tip 2 diyabetes (rölatif insülin eksikliği ve insülin direnci ya da insülin salınım defekti ile birlikte insülin direnci)
<b>III.</b> Diğer spesifik diyabet tipleri <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Beta hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize</li><li>➤ İnsülin etkisinde genetik defekt</li><li>➤ Ekzokrin pankreas hastalıkları</li><li>➤ Endokrinopatiler</li><li>➤ İlaç yada diğer kimyasallara bağlı gelişenler</li><li>➤ Enfeksiyonlar- konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virus</li><li>➤ İmmunolojik diyabetin az izlenen formları- anti insülin antikorları</li><li>➤ Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar- Down sendromu</li></ul>
<b>IV.</b> Gestasyonel Diyabetes Mellitus

#### **2.1.5. Etyopatogenez**

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz üretiminde artış gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar ( 16,17).

Tip 2 diyabette beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıkların, obezitenin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir.

Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık

değildir. Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 diyabetin çoğu formları genetik ile ilişkilidir.

Hiperinsülineminin nonoksidatif glikoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak Tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (18). Açlık glikoz düzeyi 80 mg/L'dan 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi 2-2,5 kat artar. Açlık glikoz düzeyi 140 mg/dL' yi geçtiğinde ise beta hücresi daha fazla insülin salgılayamaz.

Sonuçta açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glikoz üretimi artmaya başlar ve açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur ( 16).

## **2.1.6. İnsülin Salınımında Bozukluğa Yol Açan Etyolojik Faktörler**

### **2.1.6.1. İnsülin salınımında kantitatif bozukluklar**

Prelinik dönemde var olan insülin direncinin normale göre daha fazla insülin salgılayarak bu durum aşılmaya çalışılmasıyla normal glukoz toleransı sürdürülür.

### **2.1.6.2. İnsülin salınımında kalitatif bozukluklar**

#### **a) Birinci faz insülin salgısında bozulma :**

İntravenöz glukoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgılanmasında hızlı bir artış olup 2-4 dakika arasında zirve yapar. 6.dakikadan itibaren bu hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glukoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir. Bu arada ikinci faz insülin salınımındaki azalma ile de hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etki azalır (17).



### **b) Pulsatil insülin salgılanmasında bozukluk :**

Normalde insülin her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanır. Bu pulsatil salgılanma hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar.

Pulsatif olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down regülasyonuna yol açarak insülin direncine sebep olur. Tip 2 diyabette veya bozulmuş glukoz toleranslı bireylerde, tip 2 diyabetlilerin birinci derecede yakınlarında bu hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine düzensiz ve daha kısa süreli dalgalanmalar oluşmaktadır.

Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda bu defektler kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normalleşmez.

### **2.1.6.3. Proinsülin Salınımında Anomaliler**

Proinsülin insülinin ancak %5'i kadar biyolojik aktiviteye sahip olup insülin immunoreaktivitesinin normal bireylerde %2-4'ünü, tip2 diyabette ise %8-10'unu oluşturur.

Tip 2 diyabetes mellitusta açlık total immunoreaktif insülin artışı ortaya çıkar bu da normal insülin düzeyleri üzerine eklenmiş olan artmış proinsülin düzeyi sonucu olarak hiperinsülinemi gösterir. Ancak bu hiperinsülinemi gerçek olmayıp artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında insülinopenidir (17).

### **2.1.6.4. Düşük Doğum Ağırlığı (Thifty-İdareli Fenotip Hipotezi)**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan bozulmuş glukoz tolerans ve tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığı görülmüştür.

Fetüs ve bebeğin gelişim yetersizliğinin nedeninin yeterince beslenememesine bunun da annenin yetersiz beslenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. İnuteromalnütrisyon sonucunda nütrisyonu idareli kullanmak için karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların daha az beslenmesine yol açar. Bu adaptasyon erişkin

yaşıta eklenen ek risk faktörleri ile de bozulmaktadır (obezite, insülin direnci, normal yaşlanma süreci ).

#### **2.1.6.5. Glukoz Toksisitesi**

Hipergliseminin beta hücreleri üzerine olan olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilmektedir. Hiperglisemi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır.

Ayrıca yüksek glukozla sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu, bunun da insülin sentezini ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (17).

#### **2.1.6.6. Amilin (Adacık Amiloid Polipeptid)**

Beta hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde insülin ile birlikte üretilip beraberce salgılanan bir hormondur. Akut hiperglisemi sırasında insülin ile birlikte salgılanır. Kanda insülinde çok düşük seviyede bulunmaktadır.

Obez, glukoz intoleransı olan bireylerde, tip 2 diyabetli bireylerin glukoz intoleransı bulunan birinci derece yakınlarında yüksek bulunmuştur. Amilinin hücre dışında beta hücresine bitişik olarak birikmeye başlayarak nütriyentlerin plazmadan beta hücresine girişini engellediği ve sonuçta beta hücresinin ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir

#### **2.1.6.7. Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP)**

Amilin ile moleküler olarak %46 oranında benzemektedir. Ancak hayvan deneylerinde intravenöz olarak verildiğinde insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (17).

#### **2.1.6.8. İnkretinler**

Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlerdir. Besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerine spesifik reseptörüne bağlanır ve insülin salgılanmasına yol açar. Glukagon like peptid 1 (GLP-1) ince bağırsakta sentezlenen potent insülin salgılatıcısıdır.

Tip 2 diyabetes mellitus'da GLP-1'e karşı beta hücre rezistansı bulunmuştur. Güçlü bir insülin salgılatıcısı olan gastrik inhibitör polipeptid (GİP) farmakolojik dozda verildiğinde postprandiyal insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (17).

#### **2.1.6.9. Lipotoksisite**

Bozulmuş glukoz toleransından tip 2 diyabete geçişte beta hücre fonksiyonlarında azalmayı açıklamak için glukotoksisite gibi lipotoksitite kavramı üzerinde durulmaktadır.

Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücresinde trigliserid birikerek apopitozise yol açmaktadır. Yağ asitleri aynı zamanda proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel işlemini de azaltmaktadır (17).

#### **2.1.6.10. Genetik Nedenler**

Glukozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülin sentez ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Glukokinaz geni, mitokondriyal DNA geni, insülin gen mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar oldukça nadir olup tip 2 diyabetlilerin %1-2'sini oluşturmaktadır (17).

### **2.1.7. İnsülin Direnci**

İnsülin direnci normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin normalde karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar.

İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile oluşan glukoz kullanımı azalır. İnsülin direncini karşılamak ve normal biyolojik yanıt sağlamak için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik çalışır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1.5-2.0 kat yüksek bir seviye oluşur (18). Bu hiperinsülinemik süreçte beta hücresinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücre fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve ortaya diyabet çıkmaktadır. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktörler insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Bunlardan bazıları örneğin cinsiyet kaçınılmazdır. Bölgesel adipozite, iskelet kas kitlesi ve fizik kondisyon durumu ile bağıntılı bazı faktörler potansiyel olarak modifiye edilebilecek özelliklerdir.

#### **2.1.7.1. İnsülin direncinin gelişim dönemleri**

- a) Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülemik dönem)
- b) Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
- c) Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
- d) Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem)

#### **a) Preklinik Diyabet Dönemi :**

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Periferik insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır. Bu şekilde açlık ve postprandiyal kan şekerleri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve postprandiyal insülin düzeyleri yüksek bulunur(17).

#### **b) Glukoz İntoleransı Dönemi:**

Diyabet açısından genetik yatkınlığı olan ve obezite gibi yüksek risk grubundaki bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücrelerinde aşırı yük zamanla beta hücre yorgunluğuna ve insülin salgısında azalmaya neden olur.

Glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salgılanamamaktadır. Postprandiyal insülin düzeyleri normal sağlıklı bireylere göre yüksek olsa bile birinci döneme göre oldukça azalmıştır.

#### **c) Erken Klinik Diyabet Dönemi:**

Kompansasyon mekanizması bozulmaya başlar ve karaciğerde glukoz üretimi artarak açlık plazma glikozun yükselmesine yol açar. Postprandiyal hiperglisemisinin yanında açlık glisemisinin henüz 126 mg/dl'in altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır (17).

#### **d) Klinik Diyabet Dönemi:**

İnsülin direncinin maksimum olduğu bu dönemde hiperglisemi insülin salınımı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksitesi nedeniyle beta hücreleri insülin salgısını daha da az salgılamaya başlar. İnsülin direncinin etkisinin artmasında lipotoksitein yani serbest yağ asitlerinin katkısı da mevcuttur (17).

## **2.1.8. Diyabetes Mellitus Komplikasyonlar**

### **2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar**

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar nonketotik koma
- Hipoglisemi
- Laktik asidoz

### **2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar**

#### **a) Makrovasküler Komplikasyonlar**

- Kardiyovasküler hastalıkla
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

#### **b) Mikrovasküler Komplikasyonlar**

- Diyabetik Retinopati
- Diyabetik Nöropati
- Diyabetik Nefropati

## **2.1.9. Diyabetes mellitus tedavisi**

### **2.1.9.1. Oral antidiyabetikler (OAD)**

T2DM’de tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği ile plazma glukozu ayarlanamazsa tedaviye oral antidiyabetikler eklenir. Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral antidiyabetik (OAD) ajanlar genel olarak insülin sekresyonunu artırma, insüline duyarlılığı artırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma yoluyla etki gösteririler.

İnkretin bazlı ajanların glukagonu baskılayıcı etkisi de bulunmaktadır. İdeal bir antidiyabetik ajan plazma glukozu değerlerini normal aralığa çekerken, yan etkileri en

az olmalı ve mikro-makrovasküler komplikasyon gelişimini de engellemelidir. Bu kriterleri sağlayan ideal bir ajan ne yazık ki bulunmamaktadır; fakat kan şekerini kontrol etmeye yarayan çok sayıda ve farklı gruplarda ajanlar mevcuttur. Bu ilaçların avantaj ve dezavantajları gözetilerek, tek başına ya da kombinasyonlar halinde kullanılmasıyla, hastalarda hedeflenen glisemi değerlerine ulaşılması mümkün olabilir.

Ülkemizde başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak dört grup antihiperlisemik ilaç vardır.

### **2.1.9.2. İnsülin Salgılatıcı (sekretogog) İlaçlar**

Bu grupta pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüreler (SU) ile etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler yer alır

#### **a) Sülfonüreler**

Uzun yıllar boyunca Tip2 DM tedavisinde kullanılmış en eski grup OAD ajanlardır.  $\beta$ -hücreleri üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını artırarak etki gösterirler. Tüm sülfonilüreler etkilerini gösterebilmek için insülin salgılama kapasitesi olan bir pankreasa ihtiyaç duydıklarından Tip1DM tedavisinde kullanılmazlar. Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, A1c'de ise %1-2 düşme sağlarlar.

Özellikle birinci kuşak SÜ'lerle uzamış hipoglisemi riski vardır ve bu nedenle artık kullanılmamaktadırlar (ör. klorpropamid).Yeni jenerasyon SÜ'ler ise daha güçlüdürler ve yan etkileri daha azdır. En belirgin yan etkileri hipoglisemidir. Diğer sık görülen yan etki ise ortalama 2-5 kg civarında kilo alımıdır. SÜ'ler proteinlere bağlandıklarından diğer ilaçlar ile etkileşim gösterebilirler.

Nadiren cilt döküntüsü, lökopeni ve trombositopeniye neden olurlar. SÜ'ler genellikle karaciğerde metabolize olup, idrar ile atılmaktadır bu nedenle SÜ tedavisi ağır karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir (Tablo 2.3). Ayrıca aşırı koroner olayı olanlarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 2.3.** Sülfonürelerin kontrendikasyonları

Tip 1 Diabetes Mellitus
Sekonder diyabet(pankreas hastalıkları vb. nedenler)
Hiperglisemik acil durumlar (Diyabetik ketoasidoz, Nonketotik hiperozmolar koma)
Gebelik
Travma, stres, cerrahi müdahale
Ağır enfeksiyon
Sulfonilüre alerjisi
Ağır hipoglisemiye yatkınlık
Karaciğer ve böbrek yetmezliği

### **b) Glinidler**

Pankreas  $\beta$ - hücrelerinde SÜ'ler ile benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun 1.fazını arttırarak etkilerler. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde 3 defa alınmalıdır. AIC'de ortalama %1-1.5 arasında düşüş sağlarlar.

En önemli yan etkileri hipoglisemidir, fakat bu etki SÜ'lerde olduğu kadar belirgin değildir. Kilo aldırıcı etkileri ise SÜ'ler ile benzerdir. Özellikle hipoglisemiden korkulan yaşlı hastalarda tercih edilmektedirler(98)

### **2.1.9.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri**

İnce barsakta  $\alpha$ -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Türkiye'de



yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana yemeğin başında içilerek veya çiğnenerek alınırlar. Ancak sadece tokluk kan şekerinin yüksek olduğu bilinen öğünlerde kullanılması da mümkündür.

Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dl, A1C'de %0.5-0.7 azalma yaparlar. Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. Gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Yan etkileri azaltmak için tedaviye düşük dozda başlayıp yavaş yavaş doz artırılması önerilir. İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülser, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır(100)

#### **2.1.9.4. İnkretin Bazlı İlaçlar**

İnkretinler gıda ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince barsak K ve L hücrelerinden salgılanırlar. Pankreastan insülin salgısını arttırlar, gastrik boşalmayı yavaşlatırlar (GIP: Gastrik İnhibitör Polipeptid polipeptid; GLP-1: Glukagon Llike Polipeptid-1).

Tip 2 DM'de artmış olan postprandial glukagon salgısını baskırlar ve merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileriyle gıda alımını azaltırlar. Tip 2DM'nin patofizyolojisindeki unsurlardan biri de inkretin hormonların düzeyi ve/veya etkisinin azalmasıdır.

İnkretin mimetik ilaçlar, inkretin hormonları taklid ederek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu yeni grup ajanlar içinde GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörleri yer almaktadır(101)

Endojen GLP-1'in yarılanma ömrü DPP-IV enziminin neden olduğu yıkım nedeniyle oldukça kısadır (1-2 dk). Eksenatid ve Liraglutid, DPP-IV etkisine dirençli, uzun etkili GLP-1 analoglarıdır. GLP-1 analogları enjeksiyon yoluyla uygulanan ajanlardır. GLP-1 analoglarının başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Kilo kaybettirici etkileri de bulunmaktadır. DPP-4 inhibitörleri oral ajanlardır(99)

Tip 2 DM'nin tedavisinde ülkemizde özellikle metformin, SÜ ve tiazolidindionlar ile tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda 2. veya 3. kombinasyon ajanı olarak tedavide yer alırlar. Bu grup ajanlardan sitagliptin 100mg/gün dozunda günde tek sefer, vildagliptin 50-100 mg günde 1-2 kez, saksagliptin 2.5-5 mg günde tek sefer olarak kullanılmaktadır. Genel olarak iyi tolere edilen ajanlardır. Hipoglisemi yaratıcı etkileri bulunmamaktadır. Kilo üzerine etkisizdirler. Böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılması gereklidir

#### **2.1.9.5. İnsülin duyarlaştırıcı (sensitizer) ilaçlar**

Bu grupta biguanid ve tiazolidinedion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler(102)

##### **a) Tiazolidindionlar (Glitazonlar)**

PPAR- $\gamma$  (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- $\gamma$ ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler.

Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etkili olurlar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl, A1C'yi % 0.5-1.4 düzeyinde düşürürler. Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir.(103)

Diğer yan etkiler arasında anemi, kilo alımı, hepatotoksitedir, rosiglitazonda daha belirgin olmak üzere LDL kolesterolde artış sayılabilir. Glitazonlar, karaciğer fonksiyon testleri normalin üst sınırının 2.5 katından yüksek olduğu vakalarda, New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre evre I-IV konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda, kronik ağır böbrek yetersizliğinde, gebelikte, Tip DM'de, makula ödemi riski bulunan kişilerde kullanılmamalıdır. Yapılan bir meta analizde rosiglitazonun miyokard enfarktüsü riskini 1.43 kat, kardiyovasküler ölüm riskini ise 1.64 kat arttırdığı görülmüştür(104).

## **b) Biguanidler**

Biguanidler diyabet tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bunlardan metformin dünya'nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de 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(dimetilbiguanid) 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 (18,19).

### **i) Klinik Farmakoloji**

Biguanidler birbirine bağlanmış iki guanidin molekülüdür. Biyoyararlılığı %50-60 olup hızlı bir şekilde ince barsaklardan absorbe edilir ( 18, 19, 20, 21). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda güvenle kullanılır. Potansiyel tehlike için 2 önemli hücrel mekanizma vardır. Bunlardan ilki biguanidler hücrel solunumu inhibe ederler. İkncisi ise anaerobik glikolizi uyararak laktat oluşumunu artırır; 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 ( 18).

### **ii) 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 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(105).

Biguanidler intestinal glukoz emilimini geciktirirler ve dolayısıyla postprandiyal hiperglisemiye engellerler (18,22). Metformin kas ve yağ dokusundaki hücrelerde glukoz taşınması üzerine insülin etkisini güçlendirir. Dolayısıyla yeterli ölçüde insülinin bulunması etki göstermesi bakımından önemlidir. İnsülin sinyal transmisyonunun anahtar enzimi olan tirozin kinaz aktivitesi metformin uygulamasından sonra normalleşmektedir. Metformin hücresel düzeyde insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini düzeltir, GLUT4 taşıyıcılarının sayısını ve aktivitesini artırır ( 18,19).

Metforminin beta hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur. Metformin tedavisinden sonra glikozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolü bir sonucu olarak beta hücrelerinde glikoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metforminin antihiperglisemik etkisinin bir bölümünün yağ dokusunda serbest yağ asitlerin (FFA) salınımındaki azalmaya veya lipid oksidasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer tedavilerin aksine metformin kilo aldurmaz. Klinik çalışmalarda vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Yapılan çalışmalarda 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 (18,23).

### **iii) 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 AIC düzeyini ise %1.5-2 düşürmektedir(18). Metformin glisemik kontrolüne ek olarak serum lipid seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir.

Metformin tedavisi, özellikle belirgin hipertrigliseridemi ve hiperglisemisi olan hastalarda ve ayrıca diyabetik olmayan kişilerde artmış trigliserid seviyelerinde orta dereceli bir azalma (%10-20) sağlar. Total kolesterol düzeylerinde %5-10' oranında 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 (23).

#### **iv) Doz şeması ve Yan etkileri**

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 2000 mg/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 bilinmektedir. En önemli yan etkisi laktik asidozudur. Gerçekte bu tehlike abartılmıştır. Olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 olarak bildirilmiştir. Deri alerjileri, kan sayımı anormallikleri nadir olarak görülmektedir (18).

## **2.2. KEMİK YAPI**

Kemik organik ve inorganik komponentlerden oluşmuştur. Organik komponentin %95'i tip 1 kollajenden, %5'i ise kollajen dışı proteinlerden oluşur. Kollajen osteoblastlar tarafından üretilir. Memeli kollajenindeki aminoasitlerin yaklaşık %10'u hidroksiprolindir. Bu aminoasit 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 ( 24,25).

Kollajen dışı proteinlerin fonksiyonu iyi bilinmemektedir. Kollajen dışı proteinlerinin %20-40'nı osteokalsin oluşturur. Osteoblastlar tarafından üretilir ve

kemiğin kalsifikasyonunda rolleri olduğu düşünülmektedir. Osteokalsinin üretimi 1.25(OH)2D 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 (26-27).

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 (28).

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 turnover' değişiklikler genellikle trabeküler komponentte gözlenir (28).

### **2.2.1. Kemik Formasyonu, Remodeling ve Aktivasyonu**

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). Yaşamımız 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 başka bir alana geçerler. Formasyon evresinde aktif olarak sentezlenen osteoblastlar görülmeye ve osteoid dokuyu oluşturmaya başlarlar.

Kemik rezorpsiyonunu eşit miktarda formasyonun takip etmesi işlemine de “eşleşme” (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 (28,29).

### **2.2.2. Osteoklastlar**

Kendilerine özgü niteliğe sahip olan ve kemiğin yıkımından sorumlu olan osteoklastların yüzeyleri işlevsel olarak iki farklı bölgeye ayrılmaktadır. Saydam bölge ya da yapışma bölgesi kemik yüzeyine sıkı bir şekilde tutunmayı sağlamaktadır. Fırçamsı kenar bölgesi ise kemik yıkımı işlemini gerçekleştirmektedir. Fırçamsı kenara komşu alanda bulunan kemiğin organik ve inorganik bileşenlerini yıkan elemanların aktivasyonu, hücre dışı alanın asitleşmesine bağlıdır. Bu asitleştirme mekanizması bir  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP'az proton pompası ile sağlanmaktadır (30). Osteoklastların ürettiği pek çok çeşit katapsin, Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) ve diğer eritici enzimler, kollajeni düşük pH'da yıkabilmektedirler (31).

### **2.2.3. 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 (29). Osteoblastlarda üretilen başlıca protein kemiğin esas kollajeni olan tip 1 kollajendir.

Kollajenin yanında osteokalsin ve osteonektin gibi kollajen dışı bazı proteinler de sentezlenirler (26,32). Kemik remodelingin aktivasyonunda osteoblastların anahtar bir rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. PTH ve  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  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 (33,34).

#### **2.2.4. 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 (35).

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 (36,37).

#### **2.2.5. Fosfor Fizyolojisi**

Fosfor kemiğin ve diğer dokuların ana komponentlerinden biri olup 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 (38). Yaklaşık %12'si proteinlere bağlıdır. Serum fosforu yaşa bağlı olarak değişebilir. Hızlı iskelet mineralizasyonu 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 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 (38). Diyetle fosfor bol miktarda bulunur. Süt ürünleri, et, yumurta ve fosforik asit içeren karbonlu meşrubatlar fosfor içeren kaynakların en yaygın olanlarıdır



### **2.2.6. 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 vitamin ve kalsitonin tarafından düzenlenir (39).

#### **2.2.6.1. 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 (37).

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 (40).

#### **2.2.6.2. D Vitamini**

D vitamini bulunuşu, metabolizması ve etki mekanizması bakımından bir vitaminden çok steroid hormonuna benzer. Diğer steroid hormonları gibi, biyolojik olarak aktif şeklinin oluşması için bazı kimyasal değişimlerden geçer. Biyolojik

etkilerine diğler steroid hormonlar gibi hedef dokulardaki spesifik, yüksek duyarlılığı olan reseptörlerine bağlanarak başlar (41).

D vitaminin aktif şekli deri, karaciğler ve böbreklerde üç aşamada üretilir. Deride ultraviyole ışını 7-dehidrokolesterölü previtamin D3'e çevirir. Bu da yavaş ve enzim kullanmayan yollarla vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşür.

Vitamin D2 (ergokalsiferol), bir bitkisel sterol olan ergosterölün iridasyonundan 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 (41,42).

D vitamini, hücre dışı sıvıdaki iyonize kalsiyum düzeyini devam ettirmek ve osteoid kalsifikasyonunu artırmak için PTH'nin ince bağırsak, kemik ve daha az da böbrekteki etkilerini düzenler.

D vitaminin (1,25(OH)2D) 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 arttırabilir.

Aktif D vitamin metabolitlerinin paratiroid bezler üzerinde inhibitör etkileri vardır, bu PTH geninin transkripsiyonunu azaltır ve PTH'nin renal 1,25(OH)2 yapımını uyarmasını engeller (42).

### **2.2.6.3. Kalsitonin**

Kalsitonin normalde parafoliküler ya da C hücreler tarafından sentez edilip salınan 32 aminoasitlik bir peptittir. Kalsitonin çeşitli dokularda, özellikle tiroid, akciğler, sürrenal, hipofiz, hipotalamus, timus, paratiroid gland ve gastrointestinal sistemde bulunur (37)

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 (43).

## **2.2.7. Kemik Yapım Parametreleri**

### **2.2.7.1. Kemik Alkalen Fosfataz**

Alkalen fosfatazın (ALP) 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 marker'dır ( 44).

ALP'ın izoenzimleri, elektroforez, izoelektrik fokuslama, lektin presipitasyon ve immünassay yöntemleri ile ölçülebilirse de özgünlük ve kesinlik açısından en uygun yöntem immünassaydır ( 45). 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 fosfatazın yarı ömrünün 1-2 gün gibi oldukça uzun olması nedeniyle çok az diurnal değişimi vardır. Günün herhangi bir saatinde kan örneği alınabilir (46).

### **2.2.7.2. Osteokalsin**

Osteokalsin osteoblastlarca kemik formasyonu sırasında sentezlenen ve kemik matrixine yerleştirilen bir peptittir (47). Osteokalsin, kemik Glutamik asit (Gla) protein (BGP) olarak da bilinir. Kemik yapımını gösteren duyarlı ve özgün bir marker olarak kabul edilir. Osteokalsinin kemik minerilazasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Sentezi için aktif D-vitaminine, karboksilasyonu için K-vitaminine ihtiyaç duymaktadır.

Serum ve plazmada ölçümü immünassay yöntemi ile yapılır (45). 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 (48). Büyüme hızı maksimum olduğunda osteokalsin de en yüksek değerine ulaşır. Bu kızlarda 12 yaş, erkeklerde 14 yaş civarındadır.

Yapılan çalışmalar kemik turnovırının arttığı durumlarda (Hiperparatiroidi, Kronik böbrek yetmezliği, Metastatik karsinoma) osteokalsinin arttığını, kemik turnover'nin azaldığı durumlarda (steroid tedavisi, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi) azaldığını göstermektedir (47).

### **2.2.7.3. 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 markerların 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 ölçülür. Ölçüm aralığı çok dar olduğu için ve kemik dışında diğer organlarda da bulunmasından dolayı sonuçları uygun şekilde yorumlamak için daha büyük popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Son zamanlarda tip1 N terminal peptidlerine (PINP) ilişkin immünassay ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. N terminal peptidlerinin ilaçlara karşı kemiğin verdiği cevabın daha iyi gösterdiği kabul edilmektedir (45).

## 2.2.8. Kemik Yıkım Parametreler

### 2.2.8.1. 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 (49).

Hidroksiprolin başlıca kollajenin yapısında bulunur ve molekülün aminoasit içeriğinin yaklaşık %13'ünü oluşturur. Kollajenin degradasyonu sırasında serbest hidroksiprolin açığa çıkar ve bu şekilde 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 tamamı kollajen katabolizmasının ancak %10'unu oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerden dolayı idrar hidroksiprolini kemik rezorpsiyonu ile zayıf bir şekilde koreledir (50).

Hidroksilizin kollajen ve kollajen benzeri diziliş gösteren proteinlerde bulunan diğer bir aminoasittir. 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 (52).

### **2.2.8.2. 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 (44,45).

### **2.2.8.3. Kollajen Piridinyum Çapraz Bağları**

Piridinolin (PYD) ve deokspiridinolin (DPD) ekstrasellüler kollojeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Piridonilin, esas olarak kemik ve kırıkta matrikste, daha az miktarlarda da diğer bağ dokularında bulunur. Belirgin miktarlardaki deokspiridinolin sadece kemik kollajeninde 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. Genel olarak idrarla çapraz bağ atılımının kemik rezorpsiyonunu yansıttığı kabul edilmektedir (53).

Erişkin populasyonlarda genel olarak yaş, diyet, fiziksel egzersiz ve renal fonksiyonlardaki değişimler çapraz bağların idrarla atılımını etkilemez (54). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda çapraz bağların idrarla atılımında diürenal ritm görüldüğü sabah çok erken saatlerde yüksek, akşama doğru ise düşük düzeyde çapraz bağ atılımının varlığı bildirilmiştir (55).

Menapoz ile birlikte idrarda atılım artar (56). Vertebral osteoporozlu hastalarda üriner çapraz bağlardan özellikle DPD idrarla atılımı artar (57). Üriner PYD ve DPD düzeyleri primer hiperparatiroidizmde, kemiğe metastaz yapan tümörlerde, osteomalazi ve hipertiroidizmde artar (53,59).

#### **2.2.8.4. Tip I Kollajen N ve C-Telopeptid (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 gösterebileceği 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 (60,61).

Son çalışmalar kemik rezorpsiyon göstergelerinden idrar NTX ve serum CTX düzeylerinin tedavi sürecindeki değişiklikleri tespitde DPD'den daha sensitif olduğunu göstermektedir (23).

#### **2.2.9. Diyabet ve Kemik Metabolizması**

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmektedir. 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 olup olmadığı ve diyabetin klinik bulgularıyla ilişkisi halen belirsizdir.

Diyabet patogenezinin, özellikle Tip 1 ve Tip 2 diyabete yol açan farklı mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin tek bir patogenetik olayın sonucu olmadığı, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin farklı klinik tablolarda ortaya çıkabilen multifaktöriyel bir olay olduğu netlik kazanmıştır (3).

Diyabetik osteopeni patogenezinin katkıları 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 (62).

Osteoblastik defisitinin diyabetik osteopeni oluşumunda major bir rol aldığı öne sürülmüştür. Hipergliseminin osteoblast proliferasyonunu ve osteoblastların parathormon ile 1-25 (OH)<sub>2</sub> D'ne cevabın baskılandığı gösterilmiştir(4).

DM pubertal dönemde başlarsa osteopeni daha belirgindir ve kemik mineral dansitesi (KMD)'deki azalma hastalığın başlamasından sonraki ilk 5 yıl içinde daha belirgindir (101). Nöropati ve mikroanjyopatinin, arteriovenöz şantların açılmasıyla venöz basınç artışına yol açarak osteoklast aktivitesinde ve kemik demineralizasyonunda artışa neden olduğu öne sürülmektedir (63). 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 (4).

Diabette bozulmuş glukoz metabolizması sonucu gelişen artmış AGE'lerin ve onların reseptörlerinin (RAGE) kemik metabolizması ve kemik gücünde önemli etkileri vardır(64). Tip 1 kollajen gibi çeşitli kemik proteinlerinin nonenzimatik glikozilasyonu kemik kalitesinin bozulmasına sebep olmaktadır ( 65). Öte yandan yüksek pentosidin düzeylerinin diyabetik hastalardaki artmış fraktür riskinde rolü olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (66). Ayrıca osteoblastlar ve yağ hücreleri tarafından sekrete edilen osteokalsin ve adiponektinin de kemik, glukoz/yağ metabolizması arası etkileşimde rol oynayabileceği bildirilmektedir.

Yapılan klinik çalışmalar Tip 2 DM'da kemikteki bozulmuş kollajen çapraz bağlarının artmış fraktür riskinde önemli rolü olabileceğini belirtmektedir (67). Bununla ilgili olarak ratlara vitamin K2 verilmesinin tip 2 DM'da kemik kalitesine yararlı etkileri olabileceği rapor edilmiştir ( 68). Bu yararlı etkiyi serum osteokalsin



düzeyinde artış, kollajen çapraz bağlarında düzelme ve kemik kuvvetini artırarak yaptığı söylenmektedir.

Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet’li hastalardaki düşük D vitamini düzeylerinin de diyabet’teki osteoporoz gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir ( 69). Tip 1 DM’lu hastalarda yapılan bir çalışmada, glisemik kontrolün artmış fraktür prevalansı ile ilişkili olduğu, bunun yanında KMD ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (70). Yazarlar hipergliseminin KMD’den bağımsız olarak kemik gücüne olumsuz etkisi olabileceğini belirtmişlerdir.

Yeni yapılan bir çalışmada DM süresi daha uzun ve renal fonksiyon bozukluğu ve retinopatisi olan Tip 2 DM’lu hastalarda osteoporoz ve vertebral fraktür prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (72). Retinopati egzersizi dolayısıyla kas kitlesini azaltarak ve görme bozukluğuna neden olarak; nefropati kemik metabolizmasını etkileyerek; nöropati egzersizi azaltarak ve anjiyopati direk olarak kemik vaskülarizasyonunu etkileyerek rol oynayabilir (70).

Komplikasyonlara bağlı olarak artmış düşme riskinin fraktür riskinde artışa katkısı olabileceği de belirtilmektedir (64). Bununla birlikte diabetik komplikasyonlarla KMD arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (71).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Grubu**

Çalışmaya inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve çalışmayı kabul eden toplam 54 yeni Tip 2 Diyabet tanısı konan ve metformin tedavisi başlanan hasta alındı. 7 hasta ilacını düzensiz kullandıktan, 10 hasta ise ilacını bıraktığı için çalışmadan çıkarıldı. Toplam 37 hasta çalışmayı tamamladı. Çalışmaya Tip 2 DM açısından yüksek risk taşıyan hastalara OGTT yapılarak diyabet tanısı kesinleştirildi. Hastalara en az 3 ay 2x1000 mg metformin kullanan hastalar alınmıştır.

#### **3.2. Çalışma Protokolü**

Çalışma başlangıcında tüm hastaların sistemik muayenesi yapıldı. Tip 2 DM riski taşıyan hastaların çoğuna 10 saatlik bir açlıktan sonra OGTT yapıldı. OGTT öncesi hastalara testten en az üç gün önce günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programına alınmalıdır. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite, infeksiyon gibi OGTT' yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edildi. OGTT ile Tip 2 DM tanısı konan hastalar 10 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:00-10:00 arası serumda Hemogram, Açlık kan şekeri(AKŞ),

Tokluk kan şekeri(TKŞ), AIC, Fosfor(P), Kalsiyum(Ca), Parathormon( PTH), osteokalsin, İnsan C-telopeptit of tip I kollajen (CTX) düzeylerini ölçmek için kan alındı. Birinci ay kanları alındıktan sonra maksimum 2 gr metformin tedavisi verildi. Hastalar en az üç ay tedavi aldıktan sonra ilk başta bakılan parametreler tekrarlandı.

Çalışma süresince hastalar ayda bir kontrol vizitine gelerek AKŞ, TKŞ, ilacı alıp almadıkları açısından takip edildi. Hastaların vital fonksiyonları ve ilaın yan etkileri açısından değerlendirildi. Hastalar metformini en az 3 ay süre ile kullandılar.

Rutin biyokimyasal incelemelerinde, serum Ca ve P düzeyleri Abbott marka, Architect C16000 model cihazda spektrofotometrik yöntem ile, PTH Siemens marka Immulite 2000 model cihazda kemiluminesans yöntemi ile serum osteokalsin düzeyleri elektrochemiluminescent yöntemi ile CTX düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay ) yöntemi ile, AIC ise TOSOH marka, G8 model cihazda HPLC(yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemi ile çalışıldı.

### **3.3. İstatistikler**

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Başlangıç ve bitiş parametreleri arasındaki dağılım için Two sample Kolmogrov-Smirov Testi kullanılmıştır. Homojen dağılım gösteren parametreler için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için Paired T Testi kullanılmıştır. Erkek ve bayanlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası CTX ve osteokalsin düzeylerinin değerlendirilmesi için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. Tip2 DM hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin CTX ve osteokalsin arasındaki ilişki Pearson korrelasyon metodu kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalama±standard deviasyon olarak belirtildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 2013 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran yeni diyabet tanısı konan toplam 37 hasta alındı. Hastaların yaşları 29 ile 66 arasında değişmekle birlikte yaş ortalamaları  $50.89 \pm 10.84$ 'dir. Hastaların %59.5 (n: 22) kadın, %40.5 ( n:15) erkektir.

Hastaların diyabet süreleri 1 ay ile 12 ay arasında olup ortancası  $142 \pm 48.2$ 'dir. Hastaların %2,7'de hipertansiyon,%5,4'sinde kalp hastalığı, %27'sinde diğer hastalıklar, %23'de ise herhangi bir hastalık yoktu.

Hastaların mikrovasküler komplikasyonları değerlendirildi. Hastaların %7,4'de, nefropati, %16,2'sinde nöropati , %24' sinde ise retinopati vardı.

Çalışmamızda yeni diyabet tanısı alan ve çalışmayı tamamlayan toplam 37 hasta alındı. Metformin tedavisi başlamadan önce ve tedavi başladıktan sonra kemik yapım ve yıkım parametreleri, AKŞ, TKŞ, AIC, Ca, P, PTH çalışıldı. Metformin tedavisi başlanan toplam 37 hastanın tedavi öncesi ortalama AKŞ  $143.75 \pm 48.59$  mg/dl iken tedavi sonrası  $126.6 \pm 45.8$  mg/dl'ye, TKŞ  $233 \pm 87.0$  mg/dl'den  $166.4 \pm 72.4$  geriledi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Tedavi öncesi ortalama A1C seviyesi  $6.83 \pm 1.11$  iken tedavi sonrası  $6.63 \pm 0.87$  olarak geriledi fakat bu düşüş

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) Tedavi öncesi PTH düzeyi  $50.9 \pm 26.0$  iken tedavi sonrası  $57.3 \pm 24.1$  yükseldi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1).

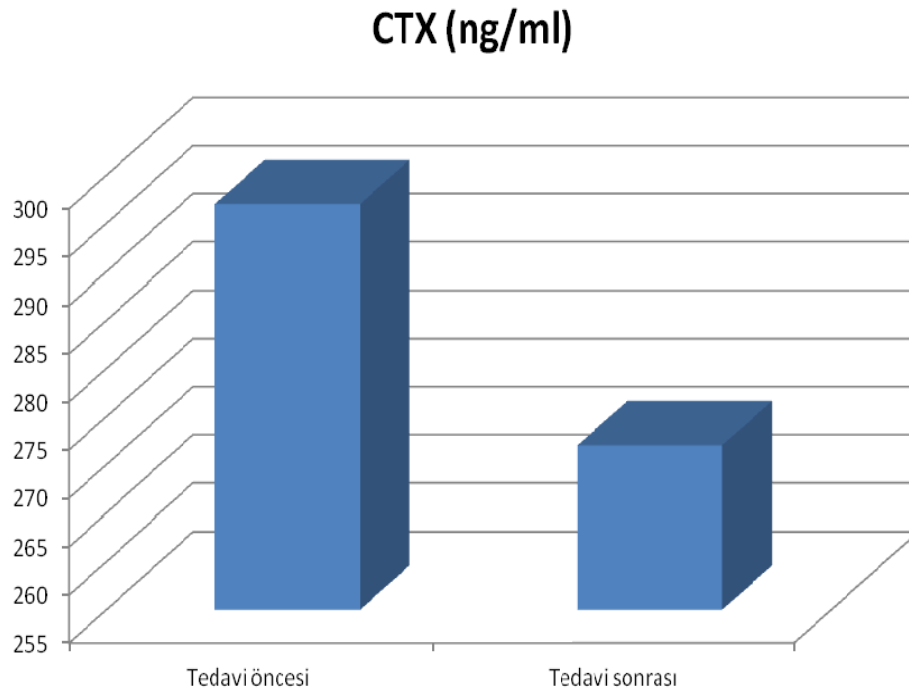
**Tablo 4.1.** Biyokimyasal Parametrelerin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Açlık kan şekeri (mg/dL)	$143.7 \pm 48.5$	$126.6 \pm 45.8$	$<0.05$
Toklukkanşekeri(mg/dL)	$233.9 \pm 87.0$	$166.4 \pm 72.4$	$<0.05$
A1C %	$6.8 \pm 1.11$	$6.6 \pm 0.87$	0.35
Kalsiyum(mg/dl)	$9.32 \pm 0.33$	$9.40 \pm 0.31$	0.24
Fosfor(mg/dl)	$3.42 \pm 0.51$	$3.30 \pm 0.46$	0.22
Parathormon ( pg/ml)	$50.9 \pm 26.0$	$57.3 \pm 24.1$	0.13

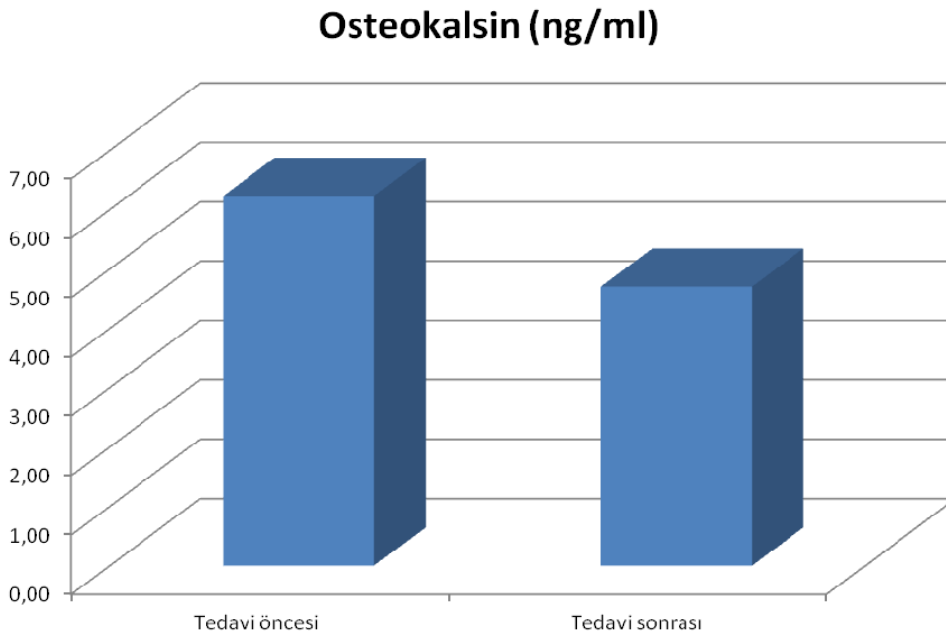
Kemik yıkım parametresi olan CTX tedavi öncesi  $297 \pm 187$  iken tedavi sonrası  $272 \pm 196$  ye düştü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo4.2) (grafik4.1). Kemik yapım parametresi olan osteokalsin tedavi öncesi ortalama  $6.23 \pm 5.52$  iken tedavi sonrası  $4.70 \pm 3.04$  düştü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ) (grafik4.2).

**Tablo 4.2.** Kemik Yapım ve Yıkım Parametrelerin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
CTX (ng/ml)	$297 \pm 187.9$	$272.0 \pm 196.8$	0.23
Osteokalsin (ng/ml)	$6.23 \pm 5.52$	$4.70 \pm 3.04$	$<0.05$



**Grafik 4.1.** CTX' in Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişimi



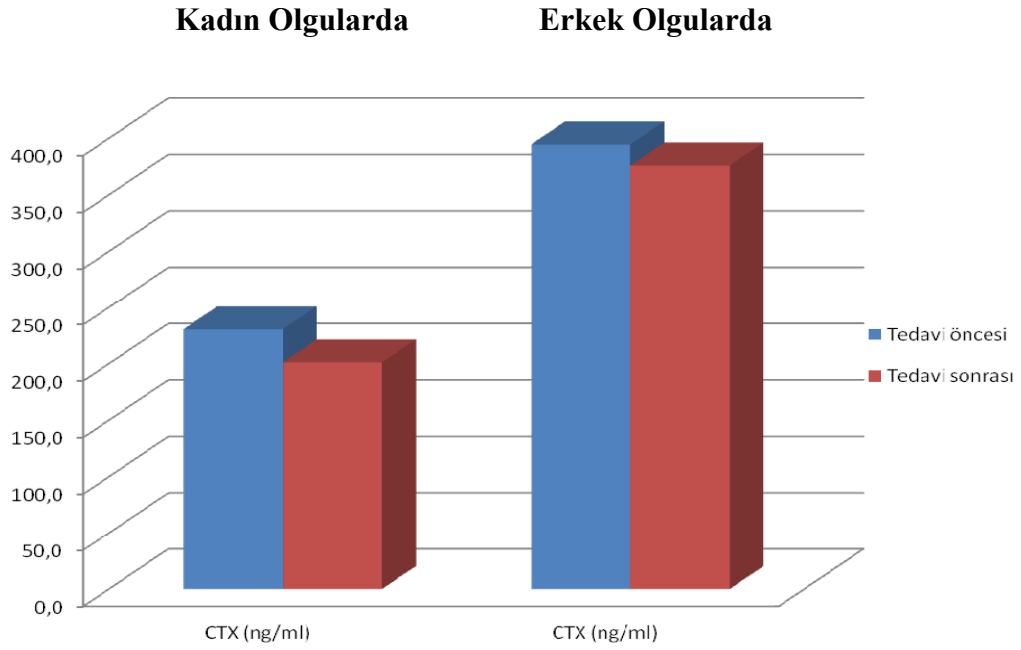
**Grafik 4.2.** Osteokalsinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişimi

Kadın ve erkek olgularda CTX ölçümleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde başlangıca göre 3.ayda görülen düşme her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (tablo4.3) (grafik4.3).

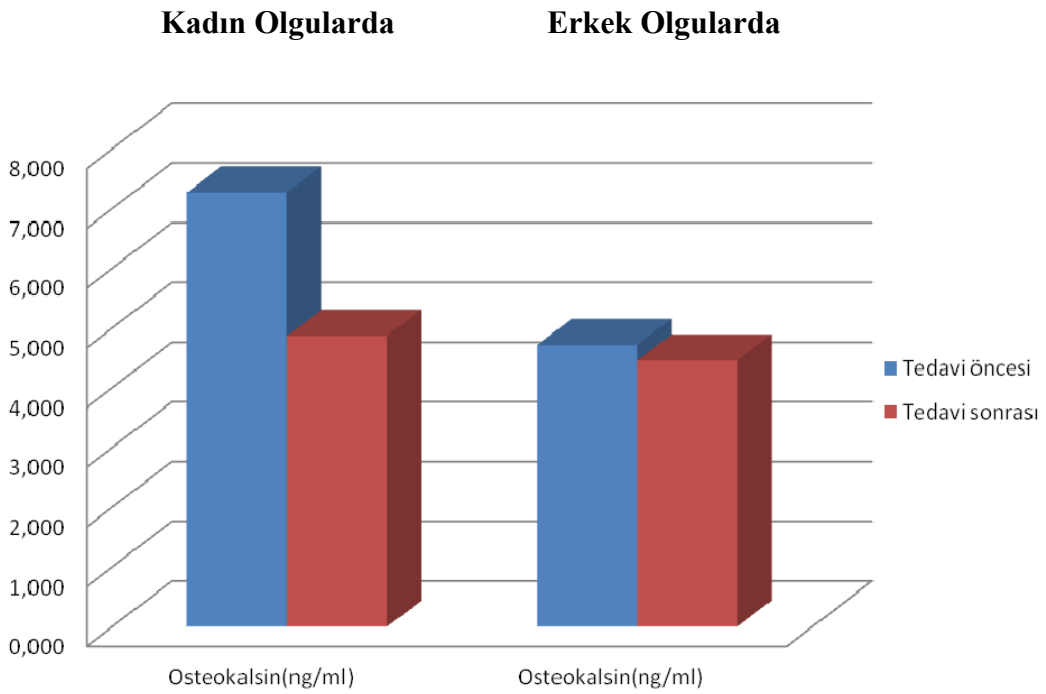
Kadın ve erkek olgularda osteokalsin ölçümleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde başlangıca göre 3.ayda görülen düşme kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (tablo4.3) (grafik4.4).

**Tablo 4.3.** Kemik Yapım ve Yıkım Parametrelerinin Cinsiyete Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değerlendirilmesi

<b>DEĞİŞKENLER</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>	<b>P değeri</b>
<b>Kadın olgularda</b>			
CTX (ng/ml)	230.5 ±170.14	201.1± 171.07	0.62
Osteokalsin(ng/ml)	7.275 ±6.561	4.870 ±3.250	P<0.05
<b>Erkek olgularda</b>			
CTX (ng/ml)	394.5 ± 174.04	375.96 ±190.41	0.91
Osteokalsin(ng/ml)	4.717 ±3.098	4.458 ±2.796	0.60



**Grafik 4.3.** Kadın ve Erkek olgularda CTX'in tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi



**Grafik 4.4.** Kadın ve Erkek Olgularında Osteokalsinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişimi



CTX ile yapılan korelasyon analizlerine göre tedavi öncesi ve sonrası AKŞ, P, PTH ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardı. Tedavi sonrası TKŞ ile CTX arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık yoktu ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası TKŞ ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardır (Tablo 4.4).

Tedavi öncesi Ca ile CTX arasında pozitif bir korelasyon var iken tedavi sonrası ise negatif bir korelasyon vardır. Tedavi öncesi osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ) (tablo4.4).

Tedavi öncesi osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir.

**Tablo 4.4.** CTX ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon

DEĞİŞKENLER	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	r	P	r	P
Açlık kan şekeri( mg/dl)	-0.08	0.63	-0.26	0.12
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	0.21	0.26	-0.24	0.17
A1C %	0.09	0.96	-0.72	0.69
Kalsiyum( mg/dl)	0.15	0.37	-0.33	0.45
Fosfor (mg/dl)	-0.50	0.77	-0.8	0.56
Parathormon(pg/dl)	-0.17	0.31	-0.13	0.43
Osteokalsin( ng/ml)	-0.48	0.02	-0.25	0.13

Osteokalsin ile yapılan korelasyon analizlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası AKŞ, A1C, Ca ile osteokalsin arasında negatif bir korelasyon vardı. Tedavi öncesi TKŞ ile arasında pozitif bir korelasyon varken tedavi sonrası ise negatif bir korelasyon vardı.

Tedavi öncesi PTH ile Osteokalsin arasında pozitif bir korelasyon vardı. ( $p<0.01$ ).Tedavi sonrası PTH ile osteokalsin arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi ve sonrası osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardır .

**Tablo 4.5.** Osteokalsin ile Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon

DEĞİŞKENLER	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	r	P	r	P
Açlık kan şekeri( mg/dl)	-0.92	0.60	-0.21	0.21
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	0.42	0.81	-0.17	0.36
A1C %	-0.38	0.03	-0.36	0.05
Kalsiyum( mg/dl)	-0.03	0.83	-0.03	0.82
Fosfor (mg/dl)	0.05	0.74	0.21	0.19
Parathormon(pg/dl)	0.55	0.00	0.05	0.73
CTX( ng/ml)	-0.17	0.31	-0.13	0.43

## 5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus; insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Dünya çapında insidansı hızla artan önemli bir metabolik hastalıktır (16,72).

Giderek artan sıklığı ve yol açtığı komplikasyonlar ile çok geniş kitleleri ilgilendiren bir sağlık sorunudur ve epidemiden söz edilmeye başlanmıştır. WHO' yaptığı çalışmalara göre 250 milyon civarındaki diyabetli hasta sayısının önümüzdeki 10 yılın sonunda 500 milyona ulaşacağı beklenmektedir. Bu artış sedanter yaşam stili, değişen yeme alışkanlığı ve beklenen yaşam süresinde artışa bağlanmaktadır (74,75).

Diyabet; toplum sağlığını ciddi bir şekilde etkileyen ve olumsuz sonuçlara yol açan ekonomik maliyeti oldukça yüksek olan yaygın bir hastalıktır (76).

Tip 2 DM bozulmuş glukoz metabolizması sonucunda oluşan glikolizin son ürünlerin ve onların reseptörlerinin kemik metabolizması ve kemik gücünde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (64). AGE'nin artması kemiğin sertliğini sağlayan kollajende azalmaya neden olduğu bilinmektedir (77).

Tip 2 DM’de kemik gücünü azaltabilen diğer metabolik değişiklikler arasında D vitamini bozuklukları, kalsiyum ve paratiroid hormon ve glukoz düşürücü tedavi ile ilgili değişikliklerde yer almaktadır (78).

Diyabetik osteopeni patogenezine katkısı olan faktörler kronik hiperglisemik durum, böbreklerden kalsiyum-fosfat kaybı, insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma, glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu ve nöropati, nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar, D vitamini metabolizmasında değişiklikler ve osteoblast işlevlerinde azalma olarak sıralanabilir(3). Hipergliseminin osteoblast proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir(4). IGF-1; kemik için anabolik olmasına rağmen DM’da düşük olabilir (79,108). Yine inflamasyondaki bir artış ve ilişkili sitokinler de kemik turnoverini hızlandırmakta ve kemik kaybına yol açmaktadır (80, 81,110). Uzamış hipergliseminin yanısıra insülin ve IGF-1 azlığı osteoblast proliferasyonunu süprese etmektedir (82,107).

Çalışmamızda yeni diyabet tanısı konan toplam 37 hasta alındı. Giderek sıklığı artan ve yol açtığı komplikasyonlar ile çok geniş kitleleri ilgilendiren diyabet tedavisinde kullanılan metformin kullanımının kemik yapım ve yıkım parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlandı. Yeni Tip 2 DM alıp metformin tedavisi başlamadan önce ve başladıktan en 3ay sonra kemik yapım ve yıkım parametrelerini değerlendiren yeterli çalışma olmadığından bu çalışmayı yapmayı planladık.

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan metforminin karaciğerde glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (125). İntestinal glukoz emilimini geciktirdiği ve postprandiyal hiperglisemiye engellediği bilinmektedir(18,22). Tip 2 diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan bir anti-hiperglisemik ajandır. Metformin monoterapisinin diyabet komplikasyonlarına karşı önleyici etkileri olduğu gözlenmiştir(120)

Bak ve ark. metforminin osteoklast oluşumu üzerinde etkisi olmadığını gösterse de, metforminin in vivo veya in vitro olarak osteoprotegrin stimülasyonu veya RANKL ekspresyonlarının inhibisyonu ile osteoklast farklılaşmasını inhibe ettiği de gösterilmiştir (84,85). Metformin, yüksek glikoz düzeylerinin osteoblast fonksiyonu

üzerindeki zararlı etkisini tersine çevirdiği gösterilmiştir (86,121). Çalışmaların çoğu metforminin in vitro osteojenik etkilerini bildirirken metforminin hiç osteojenik etkisi olmadığını veya osteoblast farklılaşmasını inhibe ettiğini gösteren çalışmalar vardır (87-91).

Metforminin antihiperglisemik etkisinin bir bölümünü yağ dokusunda serbest yağ asiti (FFA) salınımindaki veya lipid oksidasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ortalama açlık kan şekeri 60-70 mg/dl, ortalama A1C düzeyini ise %1.5-2 düşürmektedir (18).

Çalışmamızda dahil edilen 37 hastaya metformin tedavisi başlandı. Metformin kullanan hastaların hem AKŞ hem de TKŞ kan şekeri düşürücü etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Metforminin tedavi öncesi ortalama A1C seviyesini tedavi sonrasında anlamlı değişiklik göstermezken yapılan diğer benzer çalışmalarda metformin A1C'yi ortalama %1-1.5 kadar düşürebildiği gösterilmiştir (92,106).

Benzer çalışmalarda sadece metformin tedavisi alanlarla metformin kombinasyon tedavisi alanların karşılaştığı bir çalışmada kombinasyon tedavisi alanlarda A1C, AKŞ, TKŞ'deki düşüş metformin alanlara göre daha anlamlı olduğu saptanmıştır (91). Serum Ca, PTH düzeylerinde hem metformin hemde kombinasyon tedavisi alanlarda anlamlı bir fark bulunmamıştır (93,94).

Cortizo ve ark yaptığı bir çalışmada metforminin normal glikoz ortamında osteoblast benzeri hücrelerde (MC3T3-E1) ALP aktivitesini, kollajen üretimini, kalsiyum birikimini ve nitrik oksit (NO) ekspresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (120,125). Ayrıca metforminin osteoblastik farklılaşmayı uyardığı kemik oluşumunu stimüle ettiğini idda eden yazılar bulunmaktadır. (95,122).

Benzer şekilde Petty and Pearson, in vitro koşullarda yaptığı bir çalışmada metforminin doza bağımlı olarak hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (87,123). Bu anti-diyabetik ilacın sadece osteoblast büyüme ve farklılaşmasını uyarmakla kalmayıp, hücre dışı matriks mineralizasyonunu da artırma yeteneğine sahip olduğu öne süren çalışmalar bulunmaktadır (121).

Ancak yapılan bazı çalışmalarda farklı sonuçları bulunmuştur. Metformin, gliburide ve rosiglitazon kullanılarak yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hasta

guruplarında kemik yapım parametreleri değerlendirildiğinde hem erkeklerde hemde bayanlarda kemik yapım parametrelerinde anlamlı bir düşme görülmüştür (113,118). Glyburide kullanan grubunda ise çok küçük bir değişim görülmüştür (115). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalarla uyumlu olarak başlangıça kıyasla hastaların serum osteokalsin seviyeleri 12 haftalık metformin tedavisi sonrası belirli ölçüdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Metformin tedavisi sonrası osteokalsin düzeyinin kadınlarda erkek olgularına göre daha çok azalması dikkate değerdi. Bayanlarda osteokalsin düzeyinde anlamlı düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken erkeklerde osteokalsin seviyelerinin metformin tedavisi sonrası azalma eğiliminde olsada anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Kemik yıkım parametresi olan CTX kemik rezorpsiyonunun bilinen önemli bir belirteçidir. Randomize kontrollü yapılan çalışmada rosiglitazon grubunda CTX'in kadınlarda %6,1 oranında bir artış görülürken, metformin ve glyburide grubunda ise kadınlarda %0,2 artış, erkeklerde ise % 2,5 azalma görülmüştür (109,110). Her üç gurupta görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (112). Buna karşın, erkeklerde, rosiglitazon kullanan gurupta CTX'deki düşme anlamlı bulunmamıştır (113). Metformin ve glyburide kullanan gurupta ise CTX'deki düşme anlamlı bulunmuştur (116,124). Bizim çalışmamızda hem bayan hemde erkekler olgularda CTX ölçümlerinde başlangıça göre 3.ayda görülen düşme gözlendi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası AKŞ, P, PTH ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardır. Tedavi sonrası TKŞ ile CTX arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık yoktur ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası TKŞ ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardır.

Tedavi öncesi Ca ile CTX arasında pozitif bir korelasyon var iken tedavi sonrası ise negatif bir korelasyon vardır. Tedavi öncesi osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ).

Tedavi öncesi osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir. Tedavisi öncesi ve tedavi sonrası

AKŞ, AIC, Ca ile osteokalsin arasında negatif bir korelasyon vardır. Tedavi öncesi tokluk kan şekeri arasında pozitif bir korelasyon varken tedavi sonrası ise negatif bir korelasyon vardır. Tedavi öncesi PTH ile Osteokalsin arasında pozitif bir korelasyon var ( $p<0.01$ ). Tedavi sonrası PTH ile osteokalsin arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi ve sonrası osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardır.

Sonuç olarak yeni tip 2 diyabet tanısı konan hastalarda metformin gibi insülin direncini kıran bir antihiperlipidemik ajanın kullanımının diyabete bağlı oluşacak komplikasyonları engellediği ortaya konmuştur. Ancak kemik metabolizması üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda kısa süreli (3ay) metformin tedavisi hem kemik yapımını hemde yıkımını azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda yapımı azaltıcı etkisinin daha belirgin olması kemik üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Ancak bu konuyu ortaya koymak için daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Metformin başlanan hastaların açlık ve tokluk kan şekerlerinde düşme görülmüştür bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (tablo4.1).
2. Tedavi öncesi ortalama A1C seviyesi  $6.83\pm 1.11$  iken tedavi sonrası  $6.63\pm 0.87$  olarak geriledi. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (tablo4.1).
3. PTH, Ca, P 'da görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. ( $p>0.05$ ) (tablo4.1).
4. Kemik yapım parametresi olan osteokalsin tedavi öncesi ortalama  $6.23\pm 5.52$  iken tedavi sonrası  $4.70\pm 3.04$  düştü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (tablo4.2) (grafik4.2).
5. Kemik yıkım parametresi olan CTX tedavi öncesi  $297\pm 187$  iken tedavi sonrası  $272\pm 196$  ye düştü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (tablo4.2) (grafik4.1)
6. Kadın ve erkekler olgularda CTX'de 3.ayda görülen düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (tablo4.3) (grafik4.1)



7. Kadın olgularda osteokalsin ölçümleri başlangıca göre 3.ayda görülen düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Erkeklerde ise osteokalsin düzeylerinde başlangıca göre 3.ayda görülen düşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).
8. Tedavi öncesi hemde tedavi sonrası açlık kan şekeri ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardı.
9. Tedavi öncesi tokluk kan şekeri ile CTX arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık yoktur ( $p>0.05$ ).Tedavi sonrası tokluk kan şekeri ile CTX arasında ise negatif bir korelasyon vardı.
10. Tedavi öncesi kalsiyum ile CTX arasında pozitif bir korelasyon var iken tedavi sonrası aralarında negatif bir korelasyon vardı.
11. Fosfor ile CTX arasında hem tedavi öncesi hemde tedavi sonrası negatif bir korelasyon vardı.
12. Osteokalsin ile CTX arasında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası aralarında negatif bir korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ )
13. Parathormon ile CTX arasında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası negatif bir korelasyon vardı.
14. Tedavisi öncesi ve tedavi sonrası AKŞ, AIC, Ca ile osteokalsin arasında negatif bir korelasyon vardı.
15. Tedavi öncesi TKŞ ile osteokalsin arasında pozif bir korelasyon varken tedavi sonrası ise negatif bir korelasyon vardı
16. Tedavi öncesi PTH ile osteokalsin arasında pozitif bir korelasyon var ( $p<0.01$ ).
17. Tedavi sonrası PTH ile osteokalsin arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p>0.05$ ).
18. Tedavi öncesi ve sonrası osteokalsin ile CTX arasında negatif bir korelasyon vardır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında;

Diyabet hastalarında çok yaygın olarak kullanılan metforminin özellikle diyabetik kadınlarda kemik yapımını azalttığı saptanmıştır. Bu sonuca göre diyabetik kadınlarda özellikle osteoporoz için risk faktörleri var ise daha dikkatli kullanılması gerektiğini göstermiştir.

## YENİ TANI ALAN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA METFORMİN TEDAVİSİNİN KEMİK YAPIM VE YIKIM BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### 7. ÖZET

**Giriş ve amaç:** Tip 2 DM pek çok mekanizma ile kemik metabolizmasını etkileyebileceği ve osteoporoz riskini artırabileceği gösterilmiştir. Metformini de kapsayan glikoz düşürücü tedavilerin de kemik döngüsü üzerine etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda metformin tedavisinin kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metotlar:** Çalışma evrenini 37 yeni tanı tip 2 DM'li hasta oluşturdu. Açlık plazma glikozu, tokluk plazma glikozu, A1C, Ca, P, PTH, osteokalsin ve CTX düzeyleri çalışma öncesi ve 3 aylık metformin tedavi süresi sonrası ölçüldü.

**Bulgular:** Beklendiği gibi 3 aylık metformin tedavisi sonrasında FPG ve PPG düzeyleri anlamlı olarak azaldı. Ancak Ca, P ve PTH düzeylerinde anlamlı değişim gözlenmedi. Metformin tedavisi kadın hastalarda kemik yapım belirteci olan osteokalsin düzeyini anlamlı düzeyde azalttı. Metformin tedavisi ayrıca kemik yapım belirteci olan CTX düzeyini de azalttı. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

**Sonuç:** Bizim sonuçlarımız metformin tedavisinin kemik döngüsünü etkileyebileceği göstermiştir. Kadın hastalar da kemik yapımını gösteren belirtecin azalması çalışmanın en önemli bulgusu idi. Bu bulguların klinik sonuçlarını ortaya koymak için kontrollü uzun süreli çalışmaların yapılması gerekir.

# EVALUATION OF THE EFFECTS OF METFORMIN THERAPY ON BONE RESORPTION AND FORMATION MARKERS IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH TYPE2 DIABETES MELLITUS

## 8. SUMMARY

**Introduction and aim:** It has been shown that type 2 DM could affect bone metabolism through multiple mechanism and it may increases risk for osteoporosis. Glucose lowering therapies including metformin has also been reported to effect on bone turnover. This study aimed to evaluate the effects of metformin therapy on bone resorption and formation markers in newly diagnosed patients with type2 diabetes mellitus.

**Materials and methods:** Study population consisted of 37 newly diagnosed patients with type 2 DM. Fasting plasma glucose (FPG), post prandial plasma glucose (PPG) A1C, Ca, P, PTH, osteocalcin and CTX levels were measured before and after 3 months metformin therapy period.

**Results:** As expected, there were significant decrease in FPG and PPPG levels after 3 months metformin therapy. However, there was no significant change in Ca, P and PTH levels. Metformin therapy significantly decreased osteocalcin levels, which is biomarker of bone formation, in female patients. Metformin therapy also decreased CTX level, which is biomarker of bone resorption in these patients. But this decrease was not statistically significant.

**Conclusions:** Our results showed that metformin therapy may have effect on bone turnover in patients with type 2 DM. Decrease in bone formation marker (osteocalcin) in women with type 2 DM was main outcome of the study. Thus, further controlled, long term studies are needed to clarify clinical importance of these findings.

## 9. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Başkal N. Diyabetes Mellitus, Klinik Endokrinoloji, Erdoğan G, 1. Baskı, ANTIP A.Ş. Ankara, 1997; 135-147
3. Leidig-Bruckner G, Ziegler R: Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Exp Clin Endocrinol Diabetes 109 Suppl 2:S493-514, 2001
4. Biberoglu S: Sekonder Osteoporoz. In Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. İstanbul, 1998, s. 56 72
5. 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
6. Yasuda S, Wada S: Bone metabolic markers and osteoporosis associated with diabetes mellitus. 2001 Clin Calcium 11:879-883
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27: 5–14
8. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
9. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol. 1988;62:1109-1112,
10. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D. Müller-Wieland J Clin Invest 1999; 104: 33-39
11. Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Mc Graw Hill 2003; pp: 277-300
12. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995–2025.

13. Satman İ, et al. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Care 2002; 25: 1551–1556
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2008;31:12-54, 2
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 15-35
16. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı istanbul, Nobel tıp Kitabevi 2001; 51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
17. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993;16:157-77.
18. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In:Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), international Textbook of Diabetes Mellitus. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89.
19. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2.Baskı 2001; 69-85, 215-219, 219-237, 237-245.
20. 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
21. Lebovitz HE: Rationale for and role of thiazolidinediones in tip 2 diabetes mellitus Am J Cardiol 90 (Suppl): 34G, (2002)
22. 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
23. Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. N Engl J Med 1996; 334:574
24. Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. Diabete Metab 1983; 9:148.
25. 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.
26. Grant ME, Prockop DJ: The biosynthesis of collagen. *N Engl J Med* 1972; 286: 194-9.
  27. Preece PA, Parfitt AM, 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. *Invest* 1980; 66: 878-883.
  28. Robey PG, Termine ID: Human bone cells in vitro. *Calcif. Tissue Int* 1985; 37: 453-460
  29. Ng KW, Romas E, Donnan L, Findlay DM: Bone biology. *Diabetes Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 1-22.
  30. Strewler GJ: Mineral metabolism & Metabolic bone disease. In *Basic & Clinical Endocrinology*. 5th ed. Greenspan FS, Strewler GJ, Eds. Stamford, Appleton & Lange, 1997; 263-316.
  31. 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
  32. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. *Romatoloji Bülteni* 1993; 1:73-7.
  33. 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
  34. McSheehy PM, Chambers TJ: Osteoblast-like cells in the presence of parathyroid hormone release soluble factor that stimulates osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1986; 119: 1654-1659
  35. Zamboni 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: 56164
36. Uysal A, Kemik ve Mineral Metabolizması, İç Hastalıkları, İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, 2. Baskı Güneş kitabevi, Ankara, 2003; 2449-2455
  37. Williams, S.R.: Nutrition and Dietetic Therapy, Sixth Edition, Times Mirror/Mosby Series in Nutrition, Missouri, 1989.
  38. 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
  39. Holick M, Krane S, introduction to bone and mineral metabolism, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser et al Harrisons Principles of internal Medicine 15. th edition p: 2192-2205
  40. Potts JT Jr (ed): Proceedings of the NIH Concensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymtomatic Primary Hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1991; 6(Suppl 2):1-166.
  41. Mallette LE, Gagel RF. Parathyroid hormone and calcitonin. In: Favus JM. Primer Jon the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1993; 90-99.
  42. Audran M, Kumar R: The physiology and pathophysiology of vitamin D. Mayo Clin. Proc. 60: 851, 1985.
  43. 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.
  44. Kutlu M, Mineral ve kemik metabolizması Cecil Textbook of medicine 22. baskı çevirisi, Goldman L, Auseiello D, Ünal S, Güneş kitabevi 2006,s: 1545
  45. Haspolat K, Söker M, Kemiğe ait Biyokimyasal değerler ve onkoloji, Dicle Tıp Dergisi C:29 S:3 2002
  46. Özgürtaş Ö, Kutluay T, Yeni Kemik Markırları ve Klinik kullanımları T. Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:523-527



47. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al: Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768
48. Marie P.J Human Osteoblastic Cell. A Potential tool to assess the etiology of pathologic bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994;9: 1847-1850
49. Avioli L, Krane S.M, *Metabolic Bone Diseases and Related Disorders*, 2nd edition. Saunders Comp.1990 , Philadelphia.244-281, 850-879
50. Hill AI, Rogers PJ. Food intake and eating behavior in humans. In: Kopelman PG, StoekMJ (eds). *Clinical Obesity*. Oxford: Blackwell Science, 1998; 86-111.
51. Delmas PD. Markers of bone formation and resorption. In: Favus MJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1993: 108-112
52. Garnero P; Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 303-323.
53. Yeşim Gökçe- Kutsal, Osteoporoz, modern tıp seminerleri 19; Güneş Kitabevi Ankara 2001, s:59
54. Beardworth L.J., Eyre D. R., Dicson I. R., Changes with age in the excretion of lysyl and hydroxyproline; two new markers of bone collagen turnover. *Journal Bone Mineral Research*. 1990;5:671-676
55. Schlemmer A., Hassauer C., Jensen M.J, Christiansen C., Marked clinical variation in urinary excretion of pyridinium crosslink in premenopausal women. *Journal Clin Endocrinology Metabolism*. 1992; 74:476-480
56. Uebelhart D., Schlemmer A., Johansen J., Gineysts E. Et al. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslink. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 1991;72:367-373
57. 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

58. Seibel M.J., Gartenberg F., Silverberg S.J., Robins S.P et al. Urinary hidroxypyridinium crosslinks of collogen in primary hyperparatiroidism. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 1992;74:481-486
59. Garnero P, Sornay-rendu E, Duboef F,et al: Markers of bone turnover predic postmenaposal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 14:1614,1999
60. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemler. Osteoporoz Gökçe Kutsal Y (Ed) *İst* 2001s:104-118
61. Garnero P, Delmas P D. New developments in Biochemical Markers for Osteoporosis. *Calcified Tissue Int*. 1996; 59, suppl 1:32-9
62. 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
63. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P: İmpact of Peripheral Neuropathy on Bone Density in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 22:827-831, 1999
64. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis.*Osteoporos Int* 2007;18:427-44.
65. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195-201
66. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2380-6.
67. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010 ; 21:195-214.
68. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Bone quality and vitamin K2 in type 2 diabetes: review of preclinical and clinical studies. *Nutr Rev* 2011;69:162-7.
69. Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis in men with diabetes mellitus. *J*

Osteoporos 2011;2011:651867.

70. Neumann T, Sämman A, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M et al. Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:872-5.
71. Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications* 2011;25:216-21
72. Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Nobel Tıp Kitabevleri 15.Baskı 2004: 1382-1386, 2109-2143.
73. Başkal N. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması. Edit: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal&Nobel 2.baskı 2005: 342-349.
74. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2005: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
75. Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Nobel Tıp Kitabevleri 15.Baskı 2004: 1382-1386, 2109-2143.
76. 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.
77. Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2010; **6**:144–155.
78. Hui S, Epstein S, Johnston C. A prospective study of bone mass in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **60**:74-80.
79. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD, Cortizo AM, Tolosa MJ, Gangoiti MV, Arnol V, Sedlinsky C (2010) Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res* 25:211–221

80. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Bohm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998 Nov; 159(2): 297-306.
81. Yendt ER, Cohanin M, Jarzylo S, Jones G, Rosenberg G. Reduced creatinine clearance in primary osteoporosis in women. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1045-52.
82. 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.
83. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L, Jia CH, Wen ZH, Jin DD, Bai XC (2011) Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 112:2902–2909
84. Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM, Tolosa MJ, Felice JI, Sbaraglini ML, Schurman L, McCarthy AD (2011) Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of rosiglitazone in rats. *Eur J Pharmacol* 668:477–485
85. Musi, N. Hirshman, M.F., Nygren, J., Svanfeldt, M., Bavenholm, P., Rooyackers, O. Zhou, G., Williamson, J.M., Ljunqvist, O., Efendic, S., Moller, D.E., Thorell, A., Goodyear, L.J., 2002. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 51, 2074–2081.
86. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L (2006) Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol* 536:38
87. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD, Cortizo AM, Tolosa MJ, Gangoiti MV, Arnol V, Sedlinsky C (2010) Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res* 25:211–221
88. Wu W, Ye Z, Zhou Y, Tan WS (2011) AICAR, a small chemical molecule, primes osteogenic differentiation of adult mesenchymal stem cells. *Int J Artif Organs* 34:1128–1136

89. Kasai T, Bandow K, Suzuki H, Chiba N, Kakimoto K, Ohnishi T, Kawamoto S, Nagaoka E, Matsuguchi T (2009) Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity. *J Cell Physiol* 221:740–749
90. BakEJ, ParkHG, KimM, KimSW, KimS, ChoiSH, Cha JH, YooYJ (2010) The effect of metformin on alveolar bone in ligature-induced periodontitis in rats: a pilot study. *J Periodontol* 81:412–419
91. Biguanidler, Tip 2 Diyabet, prediyabet ve Metabolik sendrom, Karşıdağ K, Sağlam H: Birinci Basamak Tanı ve Tedavi Rehberi, Codario R, 2005. 83-85
92. U.K. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; **352**: 854–865.
93. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; **287**:360–372.
94. Cortizo, A. M. & Etcheverry, S. B. (1995). Vanadium derivatives act as growth factor-mimetic compounds upon differentiation and proliferation of osteoblast-like UMR106 cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 145, 97–102.
95. Cortizo, A. M Sedlinsky, C. McCarthy, A. D. Blanco, A. & Schurman, L. (2006). Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *European Journal of Pharmacology*, 536, 38–46.
96. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Chapter 30 Type 2 Diabetes Mellitus, Buse BJ, Polonsky KS, Burant CF, Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed: Saunders, Philadelphia, 1329-1389, 2007.
97. Gardner DG, Shoback D. Chapter 18, Pancreatic hormones and diabetes mellitus, 8th ed, McGraw Hill Medical, New York, 661-747, 2007.
98. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 585-792, 2004.
99. TEMD–Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2013
100. ADA Clinical Practice Recommendations 2010: “Executive summary: Standards of medical care in diabetes–2010”. *Diabetes Care*; 33 Suppl 1:S4-10.

101. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*, 287 (3): 360-372, 2002.
102. Longo R. Understanding oral antidiabetic agents. *American Journal of Nursing*, 110 (2): 49-52. 2010.
103. Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents. *Int J Clin Pract*, 63 (2) : 321-332, 2009.
104. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 23 (4): 945
105. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427–444.
106. Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A, Craighead S, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance *Diabetologia* 2004; 47: 1963–1968.
107. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2005) Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 48:1292–1299
108. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ (2009) Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373:2125–2135.
109. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti G (2008) Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 31:845–851
110. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J (2010) Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 635:231–236
111. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P (2009) Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs:

112. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
113. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et al. for the ADOPT Study Group. Rosiglitazone-associated fracture in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 845–851.
114. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135.
115. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, Haffner SM, Levy D, Lachin JM, Berry RA, Heise MA, Jones NP, Freed MI 2002 A Diabetes Outcome Progression Trial(ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1737–1743
116. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL 2005 Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 146:1226–1235
117. Matthews D. Insulin resistance and B-cell function-a clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3 (Suppl. 1): S28–33.
118. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka- Czernik B 2007 Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 148:2669–2680.
119. Akbar DH. Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetes with metabolic syndrome. *Endocrine* 2003; 20: 215–218.
120. RR, Haffner SM, Levy D, Lachin JM, Berry RA, Heise MA, Jones NP, Freed MI 2002 A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1737–1743
121. Ipeei, K., Toru, Y., Shozo, Y., Mika, Y., & Toshitsugu, S. (2008). Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3- E1 cells

- via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 375, 414–419.
122. Schurman, L., McCarthy, A. D., Sedlinsky, C., Gangoiti, M. V., Arnol, V., Bruzzone, L., & Cortizo, A. M. (2008). Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 116, 333–340.
  123. Bellin, C. de Wiza, D. H., Wiernsperger, N. F., & Rosen, P. (2006). Generation of reactive oxygen species by endothelial and smooth muscle cells: influence of hyperglycemia and metformin. *Hormone and Metabolic Research*, 38, 732–739.
  124. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O’Neill MC, Zinman B, Viberti G (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburid monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427–2443
  125. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T (2008) Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 375:414–419