

Diabetes Mellitus, Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kırık Riski

Diabetes Mellitus, Bone Mineral Density, and Fracture Risk: Translation

Elsa S. STROTMEYER,^a
Jane A. CAULEY^a

^aDepartment of Epidemiology,
Graduate School of Public Health,
University of Pittsburgh,
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Elsa S. STROTMEYER, PhD, MPH
Department of Epidemiology,
Center for Aging and
Population Health,
Graduate School of Public Health,
University of Pittsburgh,
5th floor, 130 North Bellefield Avenue,
Pittsburgh, PA 15213, USA
strotmeyere@edc.pitt.edu

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity 2007,14:429-435

© 2007Wolters Kluwer Health
Lippincott Williams &Wilkins 1752-296X

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity
TÜRKÇE BASKI Cilt 3, Sayı 1, 2008, s:1-9.

Kısaltmalar

AGE	İleri glükasyon son ürünü
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
VKI	Vücut kitle indeksi
Health ABC	Sağlık, yaşlanma ve vücut bileşimi
TZD	Thiazolidinedione

ÖZET Derlemenin amacı: Amacımız, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus, kemik mineral yoğunluğu ve kırıklar üzerine gerçekleştirilen güncel araştırmaların gözden geçirilmesi ve öncelikli araştırma konularının belirlenmesidir. **Son bulgular:** Güncel meta-analizler ve kohort çalışmaları, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun daha yüksek kırık riski ile ilişkisi olduğunu doğrulamaktadır. Bu bulgular tip 1 diyabette daha düşük mineral yoğunluğu veya tip 2 diyabette daha yüksek mineral yoğunluğu durumlarıyla tam olarak açıklanamamaktadır. Araştırmalar orta yaşlı diyabetli yetişkinlerde, tip 1 diyabetli erkek hastalarda ve tip 2 diyabetli siyah kadınlarda birden fazla bölgede kırık riski durumları için yeni bilgiler sağlamaktadır. Temel risk faktörlerine ve tip 1 diyabete sahip yetişkinlerde düşük kemik minerali yoğunluğuna odaklanan güncel olgu kontrol çalışmalarında birtakım anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. İleriye dönük araştırmalar, tip 2 diyabetli beyaz kadınlar thiazolidinedion kullanımının kemik mineral yoğunluğu kaybını artırdığını öne sürmektedir. Boylamsal kohort araştırmaları periferik sinir, damar ve böbrek işlevlerinde görülen subklinik ve klinik değişimlerinin, kemik mineral yoğunluğu azlığı, kemik mineral yoğunluğu kaybının fazlalığı ya da tip 2 diyabetli ve diyabetsiz yaşlılarda görülen yüksek kırık oranları ile ilişkili olduğunu ortaya çıkartmıştır. **Özet:** Diyabetik kemik kaybı risk faktörleri için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Diyabetlilerde kırık etiolojisinin daha detaylı bir açıklaması, koruyucu önlemler açısından yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kemik mineral yoğunluğu, kırık, osteoporoz, tip 1 diabetes mellitus, tip 2 diabetes mellitus

ABSTRACT Purpose of review: To review recent research on type 1 and 2 diabetes mellitus, bone mineral density, and fractures and to identify highpriority research areas. **Recent findings:** Recent meta-analyses and cohort studies confirm that type 1 and 2 diabetes are associated with higher fracture risk. These findings are not completely explained by lower bone mineral density in type 1 diabetes or the higher bone mineral density in type 2 diabetes. Studies provide new information on fracture risk for middle-aged diabetic adults, type 1 diabetic men, type 2 diabetic black women, and multiple sites. Recent case-control studies adjusted for key risk factors, and lower bone mineral density in type 1 diabetic adults remained significant at multiple sites. Prospective studies suggest an increased bone mineral density loss for type 2 diabetic white women and with thiazolidinedione use. Longitudinal cohort studies found that subclinical and clinical alterations in peripheral nerve, vascular, and kidney function were associated with lower bone mineral density, higher bone mineral density loss, or higher fracture rates in type 2 diabetic and nondiabetic older adults. **Summary:** Prospective studies of risk factors for diabetic bone loss are needed. A greater elucidation of fracture etiology in diabetes has implications for preventive measures.

Key Words: Bone mineral density, fracture, osteoporosis, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus

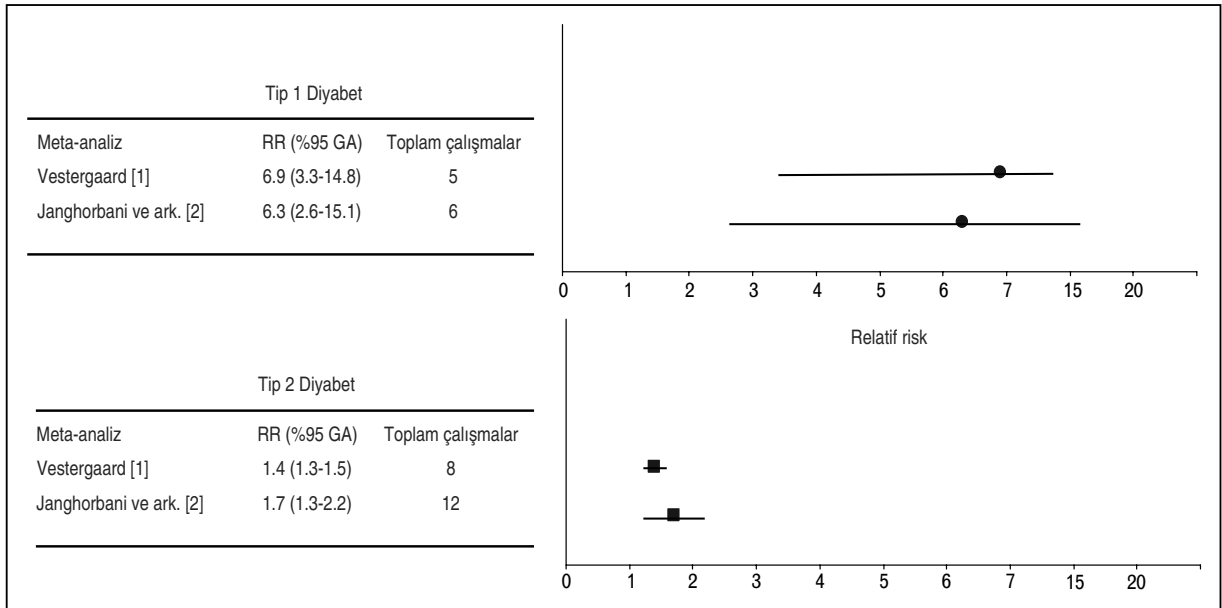
Diyabetlilerde kırık riskinin daha ileri şekilde anlaşılması, dünya genelinde var olan diyabet epidemisinde ve özellikle yaşlı toplulukların zaten daha yüksek kırık riskine sahip olmalarından dolayı önemlidir. Tip 1 diyabet tedavisindeki ilerlemeler ile gençlerde ve yaşlılarda görülen ciddi komplikasyonların prevalansı azalmıştır. Meta-analizler,^{1**} mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, tip 1 ve tip 2 diyabetlerde kırık riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Daha önce gerçekleştirilen araştırmalar genellikle tip 1 diyabette daha düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) veya tip 2 diyabette daha yüksek kemik mineral yoğunluğu olduğunu bulmuştur.^{1**} Diyabetli kişilerde boylamsal (uzun dönemli) kemik mineral yoğunluğu değişikliklerinin ileriye dönük araştırmaları yetersizdir.

KIRIK RİSKİ

Güncel ve kapsamlı iki diyabet ve kalça kırığı riski meta-analizinde tip 1 diyabet (göreceli risk = 6.3–6.9) ve tip 2 diyabet (göreceli risk = 1.4–1.7) için bütününde anlamlı kalça kırığı riski olduğu saptanmıştır (Şekil 1).^{1**} Vestergaard^{1**} kaba tahminlerden çok fark olduğunda yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış tahminleri kullanmıştır. Janghorbani ve

ark.^{2**} cinsiyet farklılığına göre heterojenliğin söz konusu olmadığını göstermişlerdir ve yaş, fiziksel aktivite ve vücut kütle indeksine (VKİ) göre ayarlanmış sınırlı bir meta-analiz sonucu riskin artmış olduğunu saptamışlardır. Tip 1 diyabet üzerinde gerçekleştirilen araştırmaların az sayıda olması, ayarlamalar ve aşamalandırmaların gerçekleştirilmesini önlemiştir. Vestergaard^{1**} genel olarak diyabet komplikasyonu olan hastalarda yüksek kırık oranları olduğunu ancak meta-analiz içinde değerlendirecek kadar yeterli sayıda çalışma bulunmadığını kaydetmiştir. Kırığın osteropozun birincil sonucu olmasından ötürü meta-analizler önemlidir. Ayrıca kırık göreceli olarak nadir görülmektedir ve bundan dolayı kişisel araştırmalar istatistik kuvvetten yoksun olabilir.

Bazı güncel kohort çalışmaları, çalışma popülasyonlarının çok geniş olması ve karıştırıcı ya da aracılık eden eş zamanlı majör değişkenler için yapılan ayarlamalar bakımından önemlidir (Tablo 1; Janghorbani ve ark.na benzer biçimde).^{2**} Çeşitli çalışmalar tip 1 diyabetli topluluklarda^{3*,4*} ve özellikle erkeklerde,^{3*} fazlasıyla ihtiyaç duyulan ek bilgiyi sağlamaktadır ve Janghorbani ve ark.nın^{2**} meta-analizine dahil edilmişlerdir.^{2**} Daha da önemlisi, güncel çalışmalar kırık riskinin orta yaştaki tip 1 ve



GA, Güven aralığı; RR, Göreceli risk.

ŞEKİL 1. Tip 1 ve tip 2 diyabetin olgu kontrol ve kohort çalışmaları meta-analizlerinin kalça kırığı riskiyle ilişkisi

TABLO 1. Tip 1 (T1) ve tip 2 (T2) diyabetli yetişkinlerde görülen kırık riskinin diyabetli olmayan yetişkinler ile karşılaştırılması üzerine güncel geniş kohort araştırmaları										
Çalışma	Ülke	İzlem yılı	Başlangıç yaşı	Topluluk	Diyabet tanımı	Kırık bölgesi	Alt grup	Göreceli risk	%95 güven aralığı	Göreceli risk için ayarlamalar
Ahmed ve ark. 2006 [3*]	Norveç	6	25-98	Erkeklerde Tromsø Çalışması: 52 T1; 175 T2; 12 639 DM olmayan; ve kadınlar: 29 T1; 198 T2; 14 065 DM olmayan	Hastanın kendi bilgilendirmesi ve tıbbi kayıt onayı	Vertebra dışı Kalça	T1 erkek T1 kadın T2 erkek T2 kadın T1 erkek T1 kadın T2 erkek T2 kadın	3:1 2:9 1:2 1:1 18:4 9:0 1:6 1:9	1.3-7.4 0.9-8.9 0.6-2.5 0.7-1.7 5.7-59.3 1.3-65.1 3.9-10.3 1.8-2.7	Yaş, VKİ, sigara içme, kan basıncı, yüksek yağlılıklı lipoprotein kolesterol, trigliseritler
Janghorbani ve ark. [4*]	ABD	22	34-59	Kadınlarda Hemşire Sağlık Çalışması: 292 T1, 8348 T2; 101 343 DM olmayan	Hastanın kendi bilgilendirmesi ve T2 için tıbbi kayıtlarla %98 uyum	Kalça	T1 kadın T2 kadın Obez T2 Obez olmayan T2	6:4 2:2 2:2 2:5	3.9-10.3 1.8-2.7 1.4-3.3 1.9-3.3	Yaş, VKİ, sigara içme, fiziksel aktivite, menopoza durumu, estrogen kullanımı, günlük kalsiyum kullanımı, D vitamini ve protein
Holmberg ve ark. 2006 [5*]	İsveç	Erkek, 19; kadın, 15	Erkek, 44; kadın, 48	Erkeklerde Malmö Koruyucu projesi: 276 DM; 22 444 DM olmayan ve kadın: 166 DM; 10 902 DM olmayan	Tanımlanmamış	Herhangi Kalça Vertebra Ayak bileği Proksimal humerus Ön kol	DM erkek DM kadın DM kadın DM erkek DM kadın DM kadın DM erkek DM kadın DM erkek DM kadın DM erkek DM kadın	2:4 1:9 6:4 4:0 1:1 2:9 1:4 2:4 1:1 2:1 2:2 1:5	1.7-3.4 1.3-2.8 3.4-11.8 1.7-9.4 0.4-3.5 1.3-6.3 0.5-4.5 1.1-5.4 0.2-7.9 0.8-6.0 0.95-4.8 0.7-3.0	Yaş, VKİ, sigara içme, diastolik kan basıncı (sadece kadınlar), dinlenim nabızı, trigliseritler, toplam kolesterol (sadece erkekler), gama-glutamil transferaz, kreatinin (sadece erkekler), sedimentasyon hızı (sadece kadınlar), hasta tarafından kötü olarak nitelendirilen sağlık durumu
Bonds ve ark. 2006 [7**]	ABD	7	64	Kadın Sağlığı İnişiyatifi (kadınlarda yapılmış) Gözlemsel Çalışması; 5285 T2; 88 120 DM olmayan	Hastanın kendi bildirim, duyarlılık analizinde bir alt grupta açık glukozu kullanılmıştır	Herhangi Kalça/pelvis/üst bacak Omurga/kuyruk sokumu Ayak Alt bacak/ayak bileği/diz Üst kol/omuz/dirsek Alt kol/el bileği/el	T2 kadın Beyaz T2 Siyah T2 T2 kadın T2 kadın T2 kadın T2 kadın T2 kadın T2 kadın T2 kadın	1:2 1:2 1:3 1:5 1:3 1:3 1:0 1:1 1:0 1:1 1:0 1:1 1:3	1.1-1.3 1.1-1.3 1.0-1.8 1.2-1.8 1.0-1.6 1.1-1.6 0.95-1.3 0.9-1.4 0.7-2.3	Yaş, kilo, boy, etnik köken, fiziksel egzersiz, düşmelerin zamana bağlı öyküsü, eski kırık, osteoporoz öyküsü, başlangıçta görme gücü, alkol ya da sigara kullanımı, kalsiyum ve D vitamini kullanımı, bifosfonat, östrojen, steroid, insülin, SERM ya da tiroid hormonu kullanımı
Lipscombe ve ark. 2007 [6*]	Kanada	6	≥ 66	Erkeklerde Ontario eyalet verileri: 100 322 DM; 202 875 DM olmayan ve kadınlar: 97 090 DM; 198 525 DM olmayan	Tanımlanmamış, Ontario Diyabet Veritabanından, onaylanmış kayıt	Kalça	DM erkek DM kadın	1:2 1:1	1.1-1.2 1.1-1.2	Yaş grubu, kronik stabil olmayan hastalık, inme, görme bozukluğu, nöropati, amputasyon, ilaç kullanımı (nitratlar, statinler, anti-konvulsanlar, inhale kortikosteroidler, tiiazidler – sadece kadınlar; estrogen – sadece kadınlar, düşme riski artanlar), daha önceki BMD testi, gelir kuantili (sadece erkekler)

tip 2 diyabetli yetişkinlerde ve daha genç yaştaki kişilerde arttığını ortaya koymuştur.^{3•-5•} Kırıklar için izlenen, fazla sayıda diyabetik erkek ve kadının dahil edildiği Kanada'da gerçekleştirilen bir çalışmada, kalça kırığı riskinin diyabetik kadın ve erkeklerde eşdeğer oranda olduğu saptanmıştır.^{6•} Bu araştırmanın gücü fazla sayıda erkek içermesidir çünkü daha önceki araştırmaların zaman içinde biriken mutlak kırık sayısı kadınlarla kıyaslandığında yeterince kuvvetli olmadığı düşünülebilir. İsveç'te Malmö Koruyucu Projesi diyabetli erkeklerde, daha önce detaylandırılmamış olan kırık alanlarını ayrıntılı olarak değerlendirmiştir.^{5•}

Diyabetli erişkinlerde yüksek kırık risk bölgeleri alta yatan nedenlere ait bilgi sağlayabilir. Malmö araştırmasına katılan diyabetli erkek ve kadınların herhangi bir kırık ve kalça kırığı için daha yüksek risk oranına sahip oldukları görülmüştür ve kadınlarda buna ek olarak vertebra ve ayak bileği için daha yüksek risk söz konusudur.^{5•} Kadın Sağlığı İnisyatifi Gözlem Çalışması çeşitli etnik gruplardaki tip 2 diyabetli kadınlarda tüm kırık alanlarının toplamında-kalça/pelvis/üst bacak, omurga/kuyruk sokumu ve ayakta kırık insidansının daha yüksek olduğunu bulmuştur.^{7••} Bu büyük topluluklar çoklu kırık bölgelerinin incelenmesine olanak tanımış ve birçok bölgede kırık riski yüksekliği görülen Osteoporotik Kırıklar Çalışmasının⁸ önceki bulgularına katkıda bulunmuştur. Bunun yanında, Kadın Sağlığı İnisyatifi Gözlem Çalışması ilk defa olarak tip 2 diyabetli siyah kadınlarda herhangi bir kırık açısından yüksek riski tanımlamış ve tip 2 beyaz kadınlara oranla noktasal tahminin hafifçe daha yüksek olduğunu bulmuştur.^{7••} Buna ek olarak, bir hasta alt grubu için başlangıç kemik mineral yoğunluğu verileri mevcuttur ve kemik mineral yoğunluğu için ayarlama yapılması sonucunda risk belirlemeleri üzerinde ya hiçbir etki saptanmamıştır ya da örneğin kalça kırıklarında risk tahminleri yükselmiştir.^{7••} Bu bilgiler Sağlık, Yaşlanma ve Vücut Birleşimi (Health ABC) çalışmasının daha yaşlı siyah ve beyaz erkek ve kadınlardaki bulgularıyla uyumludur⁹ ve beraber değerlendirildiğinde, diyabeti olmayan bir yetişkinde kemik mineral yoğunluğunun eşdeğer olabileceğini ve daha yaşlı tip 2 diyabetli bir yetişkinin kırık riskinin daha yüksek

olduğunu akla getirmektedir. Daha önceki araştırmalarda kırık riskinin irka göre tarif edilmemesine ya da kemik mineral yoğunluğunun eş zamanlı bir değişken olarak dahil edilmesine rağmen, bu faktörler değerlendirme için önemlidir ve gelecekte gerçekleştirilecek araştırmalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Daha yakın zamanlı olarak Diyabet Sonuç İlerleme Çalışmasında (ADOPT) rastgele gruplandırılarak rosiglitazon verilen tip 2 diyabetli kadınlarda metformin ya da gliburid grubuna göre kırık riskinin yaklaşık olarak iki kat artmasına işaret eden raporlar ilginin odak noktası olmuştur.^{10•} Mart 2007'de Amerika Gıda ve İlaç Uygulama Dairesi (FDA),^{11•} piyasada hali hazırda bulunan tiazolidinedion (TZD), rosiglitazon ve pioglitazon üreticilerinin uyarılarına dayanan bir güvenlik uyarısı yayınlamıştır ve bu ilaçların kadınlarda daha yüksek kırık oranlarıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Bu bulguların önemini göz ardı etmeksizin, tip 2 diyabetli yetişkinlerde pek çok araştırmanın TZD ilaçlarının üretiminden ve kullanımından önce de daha yüksek kırık riskini gösterdiğinden, diğer risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır.¹² Gelecekteki çalışmalar sadece yüksek riskin onaylanmasından çok, diyabetli yetişkinlerde yüksek kırık riskinin açıklanmasına ve kırıktan korunmaya odaklanmalıdır.

■ TİP 1 DİYABET VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

Tip 1 diyabette hem kemik mineral yoğunluğu hem de kırık riskinin bir meta-analizinde, yayınlanmış çalışmaların kümelenmiş belirlemelerinin kalçada (Z skoru, -0.37 ± 0.16) ve omurgada (Z skoru, -0.22 ± 0.01) kemik mineral yoğunluğu değerleri anlamlı şekilde düşükken kemik mineral yoğunluğu düzeylerindeki bu düşüş diğer çalışmalarda gözlenen daha yüksek kırık riskiyle tamamen açıklanamaz.^{1••} Kalça ve omurgada kemik mineral yoğunluğu meta-regresyonu ile, tip 1 diyabetin omurga kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olmasına eşlik ettiği saptanmıştır, ancak aynı durum kalça kemik mineral yoğunluğu değerleri için geçerli değildir. Her iki bölgede de vücut kütle indeksi ile hemogloblin A1C arasında bir ilişki saptanamamıştır. Araş-

tırmaların tip 1 diyabette, diyabete bağlı komplikasyonların rollerini kapsamlı şekilde değerlendirmemiş olmalarına rağmen hem ileri yaş hem de diyabet süresi diyabet komplikasyonları yükünün daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir.

Yeni yayınlanmış tip 1 diyabet ve kemik mineral yoğunluğu ile ilgili pek çok yeni olgu kontrol çalışması, orta yaşlı kadınlar,^{13,14} orta yaşlı erkekler^{14,15} ve genç erkek ile kadınlarda¹⁶ önceki düşük kemik mineral yoğunluğu bulgularını onaylamaktadır. Bu çalışmalar kemik değerlendirmesinin çoklu bölge ve yöntemlerine odaklanmaları ve temel risk faktörlerini göz önünde bulundurmaları nedeniyle önemlidir. Önceki pek çok raporda, analizlerde osteoporozun temel risk faktörleri (örneğin yaş ve kilo) için ayarlama yapılmaması bu bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Tip 1 diyabetli menopoza öncesi dönemdeki kadınlarda (n= 67; yaş ortalaması =43 yıl; ortalama süre = 32 yıl) çok değişkenli ayarlamalar sonunda diyabeti olmayan kadınlara (n=237; ortalama yaş=45 yıl) göre düşük kalça kemik mineral yoğunluğu (0.890 ± 0.102 ve 0.961 ± 0.105 g/cm²), femur boynu kemik mineral yoğunluğu (0.797 ± 0.046 ve 0.847 ± 0.188 g/cm²), tüm vücut kemik mineral yoğunluğu (1.132 ± 0.079 ve 1.165±0.073 g/cm²) ve düşük kalkaneus geniş band ultrason incelmeye (71.6±18.4 ve 84.9 ± 17.7 dB/MHz) (tümü için P<0.01) sahip olmuşlardır, ancak omurga kemik mineral yoğunluğunda farklılık bulunamamıştır.¹³ Tip 1 diyabetli kadınlarda kemik mineral yoğunluğu %3-8, kalkaneus geniş bant ultrason zayıflama, mutlak kemik mineral yoğunluğu farklılıklarını azaltan toplam et kütlesi ("lean") ve toplam yağ kütlesi ayarlamasından sonra %15 daha az görülmüştür ve yaş, sigara kullanımı, fiziksel aktivite ile ilaç kullanımı ve diğer nedenler gibi önemli karıştırıcılar için de ayarlama yapılmıştır. Diğer bir küçük olgu kontrol çalışmasında (n= 11) orta yaşlı tip 1 diyabetli kadınlarda yaş ve vücut kütle indeksi ayarlamasından sonra herhangi bir farklılık bulunamamıştır ancak bu çalışmanın yeterince kuvvetli olmaması olasıdır.¹⁴ Genç tip 1 diyabetli kadınlarda (n= 30; ortalama yaş= 32 yıl; ortalama hastalık süresi= 14 yıl) yaş ile vücut kütle indeksine göre eşleştirilmiş sağlıklı kadınlara kıyas-

la omurgada olmasa da anlamlı düşüklükte femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerleri görülmüştür.¹⁶

Tip 1 diyabetli erkeklerde (n= 36; ortalama yaş= 44 yıl; ortalama hastalık süresi= 22 yıl) yaşa, ağırlığa ve boya göre eşleştirilmiş kontrol grubuna (n= 36) kıyasla omurga kemik mineral yoğunluğu değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (1.097 ± 0.10 ve 1.118 ± 0.14 g/cm²; P<0.05).¹⁵ Erkeklerde kalça kemik mineral yoğunluğu veya kalça aksı uzunluğu, kesitsel alan ve durgunluk momenti gibi kalça kuvveti indeksleri açısından bir farklılık yoktur.¹⁵ Örnek grubu küçüklüğü nedeniyle sonuçlarda kısıtlılık olmakla birlikte tip 1 diyabetlilerde öncelikle kalça geometrisi ve kuvvet indeksleri değerlendirilmemiştir. Bir başka küçük çaplı olgu kontrol çalışmasında tip 1 diyabetli orta yaşlı kadınlarda (n= 23) yaş ve vücut kütle indeksi ayarlaması sonrasında kalça ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu düzeylerinin daha düşük olduğu ancak omurga veya önkolda herhangi bir farklılık bulunmadığı görülmüştür.¹⁴ Tip 1 diyabetli daha genç erkekler (n= 30; ortalama yaş= 27 yıl; ortalama hastalık süresi= 11 yıl) yaş ile vücut kütle indeksine göre eşleştirilmiş sağlıklı erkeklerle karşılaştırıldığında omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur.¹⁶ Orta yaşlı tip 1 diyabetli yetişkinlere yönelik çalışmalarda^{13,14,15} bir miktar sağkalım tarafsızlığı söz konusu olsa da, katılımcıların yaşları daha yüksek kırık oranları gösteren güncel çalışmalardaki başlangıç yaşlarına yakındır.^{2,3} Tip 1 diyabetli topluluklarda kemik mineral yoğunluğundaki boylamsal değişikliklere ilişkin ileriye dönük verilerde eksiklik vardır. Günümüze kadar tip 1 diyabette kırık için yapılmış çalışmalarda başlangıç kemik mineral yoğunluğu değerine göre ayarlama yapılmamıştır oysa kemik mineral yoğunluğunda bir standart sapma bile kalça kırığı riskinde yaklaşık olarak 2 ya da 3 kat artışla ilgili olabilir.¹⁷

Tüm çalışmalarda olmasa da, tip 1 diyabetli çocuklarla ilgili bazı araştırmalarda kemik mineral yoğunluğu değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.¹⁸ Ergenlik öncesi hastalığın ortaya çıkması veya en azından çocukluk döneminde or-

taya çıkması, volumetrik kemik mineral yoğunluğunun habercisi olabilir.^{18*} Referans toplulukla kıyaslandığında tip 1 diyabetli ergenlik öncesi çocuklarda (n= 44), radial metafizde daha yüksek trabeküler kemik mineral yoğunluğu, radial diafizde düşük kortikal kemik mineral yoğunluğu (anlamli değil) ve radial diafizde düşük toplam ve çapraz kortikal alanda daha düşük olması muhtemeldir.^{18*} Ergenlerde (n=27) farklılık olmasa bile, erken ergenler (n=17) daha düşük kortikal kesitsel alana sahiptir.^{18*} Erişkinlerin çalışılması esnasında ergenliğe bağlı hastalık görülme yaşının belirlenmesi zor olabilir ve potansiyel etkileri uzun hastalık süresinden ayırmakta güçlük çekilebilir. Bu araştırmadan çıkan bir diğer ilgi çekici öneri, tip 2 diyabetli hastalarda da görülen düşük kemik hacmine sahip olma durumunun tip 1 diyabetlilerde de görülmesidir.¹⁹ Bu raporların doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

TIP 2 DİYABET VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

Tip 2 diyabetikler için gerçekleştirilen kemik mineral yoğunluğu meta analiz çalışması, yayınlanan araştırmalardan elde edilip birleştirilen tahminlerin, diyabetik olmayan populasyon ile karşılaştırıldığında kalça (Z değeri, 0.27 ± 0.01) ve omurgada (Z değeri, 0.41 ± 0.01)^{1**} anlamlı oranda daha yüksek kemik mineral yoğunluğu gösterdiğini tespit etmiştir. Bu yüksek kemik mineral yoğunluğu yüksek kırık riskinden koruma sağlamamaktadır.^{7**}¹⁹ Bir meta-analizde tip 2 diyabetlilerin kalça ve omurgada yüksek vücut kütle indeksi oranı ile ilişkili uzun diyabet süresinin düşük kalça kemik mineral yoğunluğu ile ilgili olduğu saptanmıştır.^{1**} Kemik mineral yoğunluğunun yaş ve hemoglobin A1C ile herhangi bir ilişkisi gözlemlenmemiştir. Bu vücut kütle indeksi ilişkisi, tip 2'de görülen yüksek kemik mineral yoğunluğunun iskelet üzerinde mekanik yükün daha büyük vücut ağırlığıyla olduğu kavramını desteklemektedir. Diyabet süresi diyabetik komplikasyonların ağırlığının artmasında aracı olabilmektedir.

Tip 1 veya tip 2 diyabetde kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri ile ilgili çok az ileriye dönük boylamsal veri bulunmaktadır. Yüksek ortalama

kemik mineral yoğunluğu bazına rağmen Health ABC araştırmasında yaşlı tip 2 diyabetli beyaz kadınlarda, normal glüköz metabolizmasına sahip (femur boynu kemik mineral yoğunluğu, $-0.32/\text{yıl}$; %95 Güven Aralığı, -0.61 ile $-0.02/\text{yıl}$) olanlara göre daha hızlı kemik erimesi tespit edilmiştir.²⁰ Bu kemik mineral yoğunluğu kaybı genellikle kilo kaybı ile birlikte oluşmuştur ve çok değişkenli ayarlama sonrasında beyaz erkekler, siyah erkekler veya siyah kadınlarda farklılıklar gözlemlenmemiştir. Bazı tip 2 diyabet popülasyonlarında TZD ilaç kullanımı kemik mineral yoğunluğu kaybına sebep olabilmektedir. Health ABC araştırmasında (n=666) tip 2 diyabetli kadınlarda TZD kullanılan her ek yıl için, kilo değişimi ve diğer risk faktörlerinin ayarlanması sonucunda bile, tüm vücutta ($-0.61/\text{yıl}$; %95 Güven Aralığı, -1.02 ile $-0.21/\text{yıl}$), lomber omurga ($-1.23/\text{yıl}$; %95 Güven Aralığı, -2.06 ile $-0.40/\text{yıl}$) ve trokanter ($-0.65/\text{yıl}$; %95 Güven Aralığı, -1.18 ile $-0.12/\text{yıl}$)^{21**} daha fazla kemik mineral yoğunluğu kaybı görülmüştür. Erkeklerde kalça veya femur boynunda herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Daha yaşlı tip 2 diyabetli erkekler arasında yapılan kohort çalışmasında (ortalama takip süresi=16 ay) rosiglitazon (n= 32) kullananların, rosiglitazon kullanmayanlara (n= 128) oranla kalçada (-1.19 ve $-0.137/\text{yıl}$) femur boynu (-1.22 ve $-0.2/\text{yıl}$) ve omurgada (0.69 ve $2.3/\text{yıl}$) daha fazla vücut kütle indeksi kaybı gözlemlenmiştir.^{22*} Ancak bu çalışmada, Health ABC çalışmasında olduğu gibi eş zamanlı değişkenlere göre ayarlama gerçekleştirilmemiştir. Bunlar gözlemsel kohort çalışmaları olup endikasyon nedeniyle karıştırıcılar ortaya çıkabilmektedir. Sadece osteropoz dönemde olmayan, menapoz sonrası dönemdeki kadınlar içinde randomize edilmiş veri mevcuttur ve rosiglitazon kullanan randomize edilmiş grupta, plasebo gruba oranla kalçada kemik mineral yoğunluğu tedavinin 14 hafta sonrası anlamlı oranda daha fazladır (-1.9 ve -0.2 ; $P<0.05$).^{23*} Ortaya çıkan bilgileri inceleyen birçok güncel makale, TZD'ye bağlı kemik mineral yoğunluğu kayıplarının büyüklük ve potansiyel klinik etkilerini değerlendirmeden önce diyabetik popülasyonda klinik randomize verilere ihtiyaç olduğu sonucuna varmıştır.^{24*,25*}

DİABET, KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE KIRIK İLİŞKİLERİ İÇİN POTANSİYEL MEKANİZMALAR

Diyabetin kemik mineral yoğunluğunu etkileyen ve hipotez olarak öne sürülmüş çeşitli mekanizmaları vardır ve bu bilgiler genellikle birbirine uyumlu değildir. Konu ile ilgili güncel araştırmalar belirtilmesine rağmen diyabette vücut kütle indeksinin biyolojik belirteçleri daha önce gözden geçirilmiştir. Hipotez olarak öne sürülmüş mekanizmalar çelişkili olup ve yüksek androjenisite, hiperinsülinemi, leptin seviyeleri^{26,27} veya parathyroid fonksiyon değişiklikleri;²⁸ hiperkalsüri; düşük düzeyde insulin benzeri büyüme faktörü-I; yüksek inflamasyon; kemik oluşumu ve dönüşümü belirteçleri; glisemik değişimler; yüksek görülme oranları ve diyabete bağlı komplikasyonlar^{1,29} gibi hormonal faktörleri kapsar. Populasyon verileri patopsikolojik araştırmaların gerçekleştirilmesinden köken almıştır ve potansiyel mekanizmaların araştırılması için son zamanlarda sadece hayvan modellerin kullanımı önerilmektedir.^{30,31,32} Mevcut literatürdeki büyük kısıtlılıklardan ötürü bu alanda çok fazla araştırma konusu bulunmaktadır.

KEMİK BİYOBELİRTEÇLERİ

Tip 1 diyabette kemik belirteçleri üzerine yapılan çalışmalar birbirlerinden farklı sonuçlar vermiştir.²⁹ Ancak bu farklılıklar hastalık sürecinin değişik evrelerinde ortaya çıkmıştır. Tip 1 diyabet üzerine gerçekleştirilen güncel çalışmalar, osteokalsin'in kemik belirteçinde, tip 1 kollajenin N veya C terminal telopeptidlerinde^{13,26} ve osteoprotegerinde²⁶ farklılıklar tespit etmemiştir. Tip 1 diyabetli çocuklarda gerçekleştirilen bir olgu kontrol çalışmasında sağlıklı çocuklar ile kıyaslanıldığında, kemik oluşumunda anlamlı oranda düşük belirteçler ve kemik resorpsiyonunda yüksek düzeyde belirteçler tespit edilmiştir ancak kemik mineral yoğunluğu farklılıkları göz önünde bulundurulmadan klinik anlamlılık elde edilmemektedir.³³

GLİSEMI

Daha önce gerçekleştirilen tip 1 ve tip 2 diyabet çalışmalarının çoğunda glisemik kontrol kemik mine-

ral yoğunluğu veya kırık ile ilişkilendirilmemiştir.^{1,2} Bir hipoteze'e göre ileri glikasyon son ürünleri (AGE) kemik kolajenlerinde birikir ve kemiği zayıflatır.^{1,29} Osteoporozlu yetişkinlerin (n= 8) konu alındığı ilk çalışmada tüm kemik biopsi numunelerinde ileri yaşlarda daha yoğun boyanan lekeler ile birlikte ileri glikasyon son ürünleri bulunmuştur.³⁴ Koyu boyanan lekelerin fazlalığı, kemik yüzeyinde osteoblastların yüzdesi ile anlamlı negatif bir korelasyon içerisindedir.³⁴ Bu durum ileri glikasyon son ürünlerinin kemik metabolizması ile ilişki olduğunu düşündürmektedir.

DİABETE İLİŞKİN EŞ ZAMANLI MORBİDİTELER

Diyabetli ve diyabetli olmayan populasyonların geniş epidemiyolojik araştırma sonuçları diyabete ilişkin yandaş hastalıklar ve kemik mineral yoğunluğu ile ilgili heyecan verici bilgiler ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar periferik sinir fonksiyonlarında,³⁵ vasküler fonksiyon³⁶ ve böbrek fonksiyonlarında^{37,38} meydana gelen klinik ve subklinik değişimlerin düşük kemik mineral yoğunluğu, kemik kaybı veya kırık ile doz-yanıt şeklinde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu araştırmalar diyabet statüsü veya glisemi için tasarlanmış olsa bile, geniş diyabetli topluluklarda benzer araştırmalar faydalı olabilir. Strotmeyer ve ark.¹³ tarafından özetlenen diğer çalışmaları tip 1 diyabetin nefropati, nöropati ve retinopati komplikasyonları ile düşük kemik mineral yoğunluğunun birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Diyabete ilişkin eş zamanlı morbiditelerin subklinik düzeyde kemik mineral yoğunluğu kaybı ve kırık üzerindeki etkileri bakımından diyabetli populasyonlarda değerlendirilmeleri gerekmektedir. Gelecekte bu alanları değerlendirmeyecek olan araştırmalar altta yatan mekanizmaların görmezden gelinmesi ile sonuçlanabilir.

SONUÇ

Tip 1 ve tip 2 diyabetliler için kemik kaybı alanında ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Kemik geometrisi değişimi diyabetli topluluklarda daha detaylı olarak incelenmelidir. Diyabete ilişkin eş zamanlı morbiditelerin artan kırık riski ve potansiyel kemik mineral yoğunluğu

değişimlerinin bir kısmından sorumlu olabileceği muhtemeldir ancak, bu durum kapsamlı biçimde değerlendirilmemiştir. Diyabete ilişkin eş zamanlı morbiditeler genellikle önlenilebilir ve tedavi edilebilir sağlık sorunları olup eğer bu durum riskin

artmasıyla ilişkili ise bu toplulukta kırıklar önlenilebilir. Gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalar diyabette artan kırık riski etiolojisine odaklanmalı ve kırığa önlenilebilir bir sonuç olarak yaklaşmalıdır.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
 • özel ilgi uyandıran
 ** önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

- 1 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.
- ** Tip 1 ve tip 2 diyabetin her ikisi için kalça kırıklarındaki riskin meta analizi, birden fazla bölgede tip 2 diyabetliler için kırık riski ve hem tip 1 hem tip 2 diyabetliler için omurga ve kalça kemik mineral yoğunluğu çalışması.
- 2 Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166:495–505.
- ** Tip 2 diyabette önemli karıştırıcılar ve araçlar için sınırlı meta analizi ile tip 1 ve tip 2 diyabette kalça kırık riskinin meta analizi.
- 3 Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, et al. Diabetes mellitus and the risk of nonvertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2006; 17:495–500.
- Tip 2 diyabetli yetişkinlerde insülin kullanımının aşamalandırılmış analizi ile Norveç'te vertebra dışı kırık ve kalça kırığı insidansının tip 1 ve tip 2 diyabetli kadın ve erkeklerde geniş populasyon çalışması.
- 4 Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: The Nurses Health Study. *Diabetes Care* 2006;29:1573–1578.
- Amerika Birleşik Devletlerinde hemşireler tarafından gerçekleştirilen yüksek kalça kırığı insidansının geniş çaplı araştırması, tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınların insülin kullanımını, hastalık süresi ve tip 2 diyabetli kadınlarda obezite faktörlerini tabakalı analizler metoduyla irdelemiştir.
- 5 Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, et al. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 2006; 17:1065–1077.
- İsveç'te populasyon bazlı, birden çok bölgede diyabet çalışması ve orta yaşlı diyabetli erkekler ve kadınlarda herhangi bir kırık ve kalça kırığı için yüksek risk çalışması, vertebra ve ayak kırığı için sadece diyabetli kadınlarda daha yüksek risk bulunduğunu göstermiştir.
- 6 Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007; 30:835–841.
- Ontario Kanada'da diyabetin ve yüksek kalça kırığı insidansının şu ana kadar gerçekleştirilen en geniş çaplı araştırması diyabetli erkekler ve kadınlar için aynı oranda risk bulunduğunu göstermektedir.
- 7 Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3404–3410.
- ** Amerika Birleşik Devletlerinde çoklu etnik kapsamlı olan bu çalışma, tip 2 diyabet ve birden çok bölgede kırık insidansı ile herhangi bir kırık insidansı, kalça, omurga ve ayak kırıkları ve siyah diyabetli kadınlar için herhangi bir kırıkta daha yüksek insidans belirten ilk çalışmadır.
- 8 Schwartz A, Sellmeyer D, Ensrud K, et al., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:32–38.
- 9 Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al., for the Health ABC Study. Nontraumatic fracture risk with diabetes and impaired fasting glucose in older white and black adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1612–1617.
- 10 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427–2443.
- Rosiglitazon kullanan randomize edilmiş kadınlar grubunun, metformin veya gliburid kullanan randomize edilmiş kadınlara oranla 2 kat daha fazla kırık riskine sahip olduğunu belirten yayınlanmış ilk makale.
- 11 Food and Drug Administration. 2007 Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements. www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm. 2007.
- Actos (pioglitazon), ACTO plus (pioglitazon ve metformin hidroklorid) ve Duetact (pioglitazon ve glimepirid) tabletleri kullanan kadınların daha yüksek kırık riskine sahip olduğu konusunda FDA güvenlik bildirisi.
- 12 Strotmeyer ES, Schwartz AV, Newman AB. Thiazolidinediones and the risk of nontraumatic fractures in patients with diabetes: in reply. *Arch Intern Med* 2006; 166:1043.
- 13 Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, et al. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. *Diabetes Care* 2006;29:306–311.
- Bu olgu kontrol çalışması, orta yaşlı tip 1 diyabetli kadınların kalçada, femur boynunda ve tüm vücutta daha düşük kemik mineral yoğunluğu bulunduğunu göstermiştir, ancak omurgada bu durum geçerli değildir ve diyabetsiz kadınlara göre çeşitli çoklu ayarlama sonrasında daha düşük kalkanus geniş band ultrason zayıflaması bulunmuştur.
- 14 Rakic V, Davis WA, Chubb SA, et al. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006; 49:863–871.
- 15 Miazgowski T, Pynka S, Noworyta-Zietara M, et al. Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men. *Eur J Endocrinol* 2007;156:123–127.
- Bu olgu kontrol çalışması, tip 1 diyabetli orta yaşlı erkeklerin yaş, kilo, boy kontrollü grupta yer alan erkeklerle göre daha düşük omurga kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğunu bulmuştur ancak kalça kemik mineral yoğunluğu veya kalça kuvvetinde herhangi bir farklılık yoktur.
- 16 Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, et al. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications* 2006; 20:302–307.
- Yaş, cinsiyet ve kemik mineral yoğunluğuna uyan olgu kontrol çalışması, genç tip 1 diyabetli erkeklerin daha düşük omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunluğuna ve tip 1 diyabetli genç kadınların düşük femur kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğunu ortaya koymuştur.
- 17 Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Min Res* 2005; 20:1185–1194.

- 18 Bechtold S, Dirlenbach I, Raile K, et al. Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics* 2006; 118:e627–e634.
- Referans topluluğa kıyasla, tip 1 diyabetli ergenlik çağı öncesi çocukların yüksek trabeküller kemik mineral yoğunluğu, düşük kortikal kemik mineral yoğunluğu ve düşük toplam ve kesitsel alana sahip olması daha olasıdır.
- 19 Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes is associated independently of body composition with bone mineral density and bone volume in older white and black men and women: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1084–1091.
- 20 Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Min Res* 2005; 20:596–603.
- 21 Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3349–3354.
- TZD kullanan yaşlı tip 2 diyabetli beyaz kadınlarda birden çok bölgede daha büyük oranda kemik mineral yoğunluğu kaybı görülmüştür ancak erkekler ve siyah kadınlarda bir farklılık gözlemlenmemiştir.
- 22 Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007; 30:1574–1576.
- TZD kullanan yaşlı tip 2 diyabetli erkeklerde kalça, femur boynu ve omurgada birden çok ayarlama olmaksızın daha büyük oranda kemik mineral yoğunluğu kaybı görülmüştür.
- 23 Grey A, Bolland M, Gamble G, et al. 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; 92:1305–1310.
- Osteoporozu ve diyabeti olmayan menopoz sonrası dönemdeki kadınlardan rosiglitazon kullanan rastgele ayrılmış grupta, plasebo grubuna oranla kalçada kemik mineral yoğunluğu tedavinin 14 hafta sonrasında anlamlı oranda daha fazladır.
- 24 Schwartz AV, Sellmeyer DE. Thiazolidinedione therapy gets complicated: is bone loss the price of improved insulin resistance? *Diabetes Care* 2007; 30:1670–1671.
- 22.* kaynağa eşlik eden bu makale TZD kullanımını, kemik yoğunluğu ve kırıklar hakkında güncel bilgileri gözden geçirmektedir.
- 25 Watts NB, D'Alessio DA. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: bad to the bone? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3276–3278.
- 21.** kaynağa eşlik eden bu makale tip 2 diyabetlilerde TZD kullanımının kemik yoğunluğu ve kırıklar ile arasındaki ilişkisini gözden geçirmektedir.
- 26 Alexopoulou O, Jamart J, Devogelaer JP, et al. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006;32:453–458.
- 27 Tamura T, Yoneda M, Yamane K, et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56:623–628.
- 28 Dobnig H, Pischinger-Solkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3355–3363.
- 29 Schwartz A. Diabetes mellitus: does it affect bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73:515–519.
- 30 He H, Liu R, Desta T, et al. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss. *Endocrinol* 2004; 145:447–452.
- 31 Liu Z, Aronson J, Wahl EC, et al. A novel rat model for the study of deficits in bone formation in type-2 diabetes. *Acta Orthop* 2007; 78:46–55.
- Zucker diyabetli yağlı (şişman) fareler (tip 2 diyabetin bir modeli) in vivo diyabet ve kemik oluşumu çalışmaları için faydalı olabilir.
- 32 Zhang S-Q, Chen G-H, Lu W-L, et al. Effects on the bones of vanadyl acetylacetonate by oral administration: a comparison study in diabetic rats. *J Bone Miner Metab* 2007; 25:293–301.
- db/db diyabetli fare modeli in vivo diyabet ve kemik oluşumunun çalışılması için faydalı olabilir.
- 33 Karaguzel G, Akcurin S, Ozdem S, et al. Bone mineral density and alterations of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 2006; 19:805–814.
- 34 Hein G, Weiss C, Lehmann G, et al. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodeling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:101–104.
- AGE boyanma yoğunluğu ile osteoblast kaplı osteoporozlu kemik yüzeyi yüzdesi arasındaki ters bağıntıyı gösteren bir çalışmadır.
- 35 Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al., for the Health ABC Study. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Bone Min Res* 2006; 21:1803–1810.
- Bu kesitsel çalışma yaşlı kadın ve erkeklerde, zayıf periferik sinir fonksiyonu ve düşük kemik mineral yoğunluğu arasında doz yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir.
- 36 Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB, et al., for the Health ABC Study. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: The Health, Aging and Body Composition Study (Health ABC). *Calcif Tissue Int* 2006;79: 102–111.
- Bu kesitsel araştırma yaşlı kadın ve erkeklerde, kardiyovasküler hastalık ve düşük kemik mineral yoğunluğu arasında doz yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir.
- 37 Fried LF, Shlipak MG, Stehman-Breen C, et al. Kidney function predicts the rate of bone loss in older individuals: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61A:743–748.
- Bu ileriye dönük çalışma yaşlı kadın ve erkeklerde, zayıf böbrek işlevi ve kalçada yüksek kemik mineral yoğunluğu kaybı arasında doz yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir.
- 38 Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al., Osteoporotic Fractures Research Group. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167:133–139.
- Bu olgu-kohort çalışması yaşlı kadın ve erkeklerde, zayıf böbrek işlevi ve yüksek kırık riski arasında doz yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir.